



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

LIANA SANTOS DE MELO COELHO

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS E DA SENSIBILIDADE SOMÁTICA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA**

FORTALEZA

2012

LIANA SANTOS DE MELO COELHO

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS E DA SENSIBILIDADE SOMÁTICA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós- Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- C617a Coelho, Liana Santos de Melo.
Alterações autonômicas e da sensibilidade somática em pacientes com doença de crohn e retocolite ulcerativa/ Liana Santos de Melo Coelho. - 2012.
103 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2012.
Orientador: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza
Coorientador : Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim

1. Proctocolite 2. Doença de Crohn 3. Sistema Nervoso Periférico I. Título
CDD 616.3

LIANA SANTOS DE MELO COELHO

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS E DA SENSIBILIDADE SOMÁTICA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós - Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

BANCA EXAMINADORA

Aprovada em: ___/___/___

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (orientador)

Universidade Federal do Ceará- UFC

Profª. Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga

Universidade Federal do Ceará- UFC

Prof. Dr. Francisco Hélio Rôla

Universidade Federal do Ceará- UFC

A Deus

Aos meus queridos D. Terezinha e Dr. Galba
Coelho, sempre presentes em nossos corações.

A minha preciosa família, meu marido Paulo,
minhas filhas Ana Beatriz e Ana Flávia, meus
pais Maria Lina e João Mauro, irmãos e
amigos de todas as horas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Francisco de Assis Aquino Gondim (Cid) pelo compartilhamento dos seus conhecimentos que foram fundamentais para realização deste trabalho.

Ao Prof. Francisco Hélio Rola pelo sentido de humanidade e companheirismo.

Aos Prof. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza pela dedicação ao cargo que ocupa e juntamente com Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga pelo gentil acolhimento no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Ao estimado Prof. Otoni Cardoso do Vale.

A Áura Rhanes Farias Nogueira Yida funcionária competente e grande encorajadora.

A toda minha família em especial, meu irmão Prof. Rodrigo Melo pela ajuda sempre prestiosa.

A todos os pacientes pela abnegação de seu tempo em nome da ciência.

Aos acadêmicos de Medicina que ajudaram.

Aos amigos pelo que representam.

RESUMO

Muitas pesquisas evidenciaram o comprometimento do sistema nervoso periférico na doença inflamatória intestinal (DII). Através do teste de quantificação sensitiva (QST) para pesquisa de limiares de sensibilidade a vibração (fibras nervosas grossas) e frio (fibras nervosas finas), (protocolo I) avaliamos 29 pacientes portadores de retocolite ulcerativa (RCU), 30 pacientes portadores de doença de Crohn (DC) e 28 pacientes-controle. Foram aplicados questionários de queixas sensitivas (protocolo II) em 27 pacientes portadores de RCU, 24 pacientes portadores de DC e 25 pacientes-controle. Esses mesmos pacientes realizaram o teste de enrugamento cutâneo a água (TEC) (protocolo III), o qual avalia fibras finas do sistema nervoso autônomo. O teste de Fisher e teste de hipótese qui-quadrado comparando os 3 grupos (RCU, DC e Controle), utilizado na análise do QST revelou maior propensão a neuropatia periférica ou alteração sensitiva em pacientes RCU e portadores de DII (RCU e DC) quando avaliados respectivamente sensibilidade vibratória e térmica ao frio. Resultado de eletroneuromiografia (ENMG) foi anormal em 39,1% dos pacientes RCU e 38,4% pacientes DC. O questionário de queixas sensitivas (protocolo II) revelou prevalência de 51,8 % de queixas sensitivas em pacientes RCU e 50% em pacientes DC. Houve vários tipos de queixas, sendo a mais comum, dormência em mãos e pés. Três pacientes (2 RCU e 1 DC) apresentaram sintomas sugestivos da “síndrome das pernas inquietas” e seis pacientes tinham relatos de tonturas (disfunção autonômica). Dos 14 pacientes RCU e 12 pacientes DC com queixas sensitivas, 57,1% e 25% respectivamente tinham alteração em TEC. Dos pacientes RCU e DC que realizaram TEC (protocolo III), 48,1% e 41,7% respectivamente tinham resultado anormal, enquanto a ENMG foi anormal em 30% e 41,2% respectivamente. Podemos enfatizar que o QST e TEC parecem melhores que ENMG para diagnóstico de alterações sensitivas em pacientes com DII, visto que muitas destas alterações podem corresponder a neuropatia de fibras finas.

Palavras - Chave: Retocolite Ulcerativa. Doença de Crohn. Sistema Nervoso Periférico.

ABSTRACT

Many studies have demonstrated the involvement of the peripheral nervous system in inflammatory bowel disease (IBD). By quantitative sensation testing (QST) to search for the vibration and cold sensitive thresholds (evaluates thick and small fibres respectively) (protocol I) we assessed 29 patients with ulcerative colitis (UC), 30 patients with Crohn's disease (CD) and 28 control patients. Questionnaires were applied to sensory complaints (protocol II) in 27 patients with CD, 24 patients with UC and 25 control patients. The same patients underwent stimulated skin wrinkling induced by water (SSW) (protocol III), which evaluates small fibre of the autonomic nervous system. The Fisher test and hypothesis test chi-square comparing the three groups (UC, CD and control) used in analysis of QST revealed more prone to peripheral neuropathy or sensory changes in patients suffering from UC and IBD (UC and CD) when evaluated respectively vibration and cold thermal sensitivity. Results of electromyography (EMG) was abnormal in 39,1% of UC and 38,4% CD patients. The questionnaire of sensory complaints (protocol II) showed prevalence of sensory complaints in 51,8% UC and 50% CD patients. There were several types of complaints, the most common, numbness in hands and feet. Three patients (two UC and one CD) presented with symptoms suggestive of "restless leg syndrome" and six patients had reported dizziness (autonomic dysfunction). Of the 14 UC and 12 CD patients with sensory complaints, 57,1% and 25% respectively had change in SSW. Of UC and CD patients who underwent SSW (protocol III), 48,1% and 41,7% had abnormal results, while the EMG was abnormal in 30% and 41,2 % respectively. We emphasize that TEC and QST seem better than EMG for diagnosis of sensory changes in patients with IBD, as many of these changes may correspond to small fibre neuropathy

Keywords: Ulcerative colitis. Crohn Disease. Peripheral Nervous System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O aparato do Teste de Quantificação Sensitiva (QST) Case IV..	37
Figura 2. Teste de Sensibilidade Vibratória através do Case IV.....	39
Figura 3. Teste de Sensibilidade ao Frio através do Case IV.....	40
Figura 4. Teste de enrugamento cutâneo a água.....	50
Figura 5. Graduação do Teste de Enrugamento Cutâneo.....	51

LISTA DE QUADROS e GRÁFICOS

Quadro 1. Doença de Crohn X Retocolite Ulcerativa.....	19
Gráfico 1. Média dos percentis de QST para frio em mmss nos diversos grupos.....	55
Gráfico 2. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmss nos grupos Controle, RCU e DC.....	56
Gráfico 3. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio nos grupos Controle e RCU.....	56
Gráfico 4 . Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmss nos grupos Controle e DC.....	57
Gráfico 5. Média dos percentis de QST para frio em mmii nos diversos grupos.....	58
Gráfico 6. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmii nos grupos Controle, RCU e DC.....	58
Gráfico 7. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmii nos grupos Controle e RCU.....	59
Gráfico 8. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmii nos grupos Controle e DC.....	60
Gráfico 9. Média dos percentis de QST para vibração em mmss nos diversos grupos.....	60
Gráfico 10. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmss nos diversos grupos.....	61
Gráfico 11. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmss nos grupos Controle e RCU.....	62
..	
Gráfico 12. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmss nos grupos Controle e DC.....	62

Gráfico 13. Média dos percentis de QST para vibração em mmi nos diversos grupos	63
Gráfico 14. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmii nos grupos Controle, RCU e DC.....	64
Gráfico 15. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmii nos grupos Controle e RCU.....	64
Gráfico 16. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmii nos grupos Controle e DC.....	65
Gráfico 17. Valores médios do teste de enrugamento cutâneo a água (função autonômica) nos diversos grupos.....	73
Gráfico 18. Valores médios categorizados dos resultados do teste de enrugamento cutâneo a água (funções de fibras autômicas) nos diversos grupo.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Achados demográficos e laboratoriais em pacientes portadores de RCU, DC e Controles que realizaram QST.....	54
Tabela 2. Pacientes RCU e DC que não tiveram alteração em exames de glicemia, tireóide, vitamina B12 < 200 pc/ml ou não apresentaram dosagem de vitamina B12 no prontuário, comparando resultado do QST.....	54
Tabela 3. Pacientes portadores de RCU e resultados de exames ENG e QST	67
Tabela 4. Pacientes portadores de RCU e comparação ENG e QST para vibração.....	67
Tabela 5. Pacientes portadores de RCU e comparação QST para vibração e ENG.....	67
Tabela 6. Pacientes portadores de RCU e comparação QST para frio em mmss e ENMG.....	67
Tabela 7. Pacientes portadores de RCU e comparação QST para frio em mmii e ENMG.....	67
Tabela 8. Pacientes portadores de DC e resultados de exames ENG e QST.....	69
Tabela 9 . Pacientes portadores de DC e comparação ENMG e QST para vibração em mmss.....	69
Tabela 10. Pacientes portadores de DC e comparação QST para vibração em mmss e ENMG.....	69
Tabela 11. Pacientes portadores de DC e comparação ENG e QST para sensibilidade ao frio em mmss.....	69
Tabela 12. Pacientes portadores de DC e comparação QST para sensibilidade ao frio em mmii e ENG.....	70
Tabela 13. Comparação da presença de queixas sensitivas entre pacientes com RCU e DC.....	71
Tabela. 14. Comparação do resultado do teste de enrugamento cutâneo (TEC) nos pacientes com queixas sensitivas portadores de RCU e DC.....	74
Tabela 15. Achados demográficos e laboratoriais e resultados do TEC em pacientes portadores de RCU, DC e sujeitos-controles que realizaram teste de enrugamento cutâneo (TEC).....	75
Tabela 16. Pacientes RCU, DC e sujeitos-controle que não tiveram alteração em teste de glicemia, tireóide e vitamina B12 ou faltaram estes exames no prontuário, comparando teste de enrugamento cutâneo (TEC).....	75

Tabela 17. Resultado do Modelo de análise de regressão linear associando resultados questionário de queixas sensitivas e resultado do TEC.....76

Tabela 18. Análise de Variância associando os achados do questionário de queixas sensitivas e resultados do TEC.....76

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	- Análise de Variância
CARD 15	- <i>Caspase Activation and Recruitment Domain 15</i>
<i>Chi-square</i>	- qui-quadrado
DC	- Doença de Crohn
DII	- Doença Inflamatória Intestinal
ENMG	- Eletroneuromiografia
IRGM	- <i>Immunity-Related GTPase M Protein</i>
mmss	- Membros Superiores
mmii	- Membros Inferiores
NOD2	- <i>Nucleotide Oligomerization Domain 2</i>
QST	- Quantitative Sensation Testing
RCU	- Retocolite Ulcerativa
SSW	- Stimulated Skin Wrinkling
Th	- linfócitos T helper

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Doença inflamatória intestinal.....	15
1.1.1	Definição e considerações gerais.....	15
1.1.2	Genética da doença inflamatória intestinal	16
1.1.3	Resposta imune na doença inflamatória intestinal	18
1.1.4	Achados laboratoriais da doença inflamatória intestinal	19
1.1.5	Implicações terapêuticas	21
1.2	Doença de Crohn.....	21
1.2.1	Definição e localização.....	21
1.2.2	História.....	22
1.2.3	Apresentação clínica	22
1.2.4	Tratamento.....	23
1.3	Retocolite ulcerativa.....	24
1.3.1	Definição e localização.....	24
1.3.2	História.....	25
1.3.3	Apresentação clínica.....	25
1.3.4	Exames.....	26
1.3.5	Tratamento.....	26
1.4	Manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal.....	27
1.5	Manifestações neurológicas da doença inflamatória intestinal.....	29
1.5.1	Patogênese das manifestações neurológicas na doença inflamatória intestinal.....	30
1.5.2	Fisiopatologia das manifestações neurológicas.....	30
1.5.3	Manifestações da doença inflamatória intestinal no Sistema Nervoso Central.....	30
1.5.4	Manifestações da doença inflamatória intestinal no Sistema Nervoso Periférico.....	32
1.6	Neuroanatomia da condução sensitiva.....	34
1.6.1	O Sistema Somatossensitivo.....	34
1.6.2	Tipos de fibras nervosas.....	35
1.6.3	Medula espinhal e seus tratos ascendentes.....	35
1.7	O Sistema Nervoso Autônomo.....	37

1.8	Neuropatia de fibras finas.....	38
2	OBJETIVOS	39
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	40
3.1	Protocolo I.....	40
3.1.1	Fatores do Sujeito e Ambiente.....	43
3.1.2	Instruções.....	43
3.1.3	Condições de base dos estímulos.....	43
3.1.4	Diferenças subjetivas entre sítios anatômicos.....	45
3.1.5	Forma do estímulo.....	45
3.1.6	Estímulos nulos.....	46
3.1.7	Comparação de resultados de QST entre diferentes paradigmas e sistemas	46
3.2	Protocolo II.....	51
3.3	Protocolo III.....	52
4	RESULTADOS.....	56
4.1	Protocolo I.....	56
4.2	Protocolo II.....	74
4.3	Protocolo III.....	75
5	DISCUSSÃO.....	82
5.1	Teste de QST.....	83
5.2	Teste do enrugamento.....	87
6	CONCLUSÕES.....	91
7	COMENTÁRIO FINAL.....	92
	REFERÊNCIAS.....	93
	APÊNDICE.....	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença inflamatória intestinal

1.1.1 Definição e considerações gerais

Doença inflamatória intestinal (DII) designa um grupo de desordens intestinais crônicas, inespecíficas, recorrentes, com recidivas e remissões, de patogênese complexa, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) dentre outras. As DII afetam aproximadamente 1,4 milhões de americanos com pico de início em adultos jovens (ABRAHAM; CHO, 2009). Continuam a se apresentar como um desafio diagnóstico até os dias de hoje.

As DII podem resultar diretamente em morbidade e raramente mortalidade por complicações como câncer colorretal ou sepsis. Em relação a mortalidade, artigo de revisão recentemente publicado revela que na DC, a maioria de estudos coorte-mortalidade de base populacional, assim como duas metanálises demonstraram um aumento da taxa de mortalidade padrão em 1,5 vezes especialmente para aqueles pacientes diagnosticados cedo e que requeriam múltiplas ou extensas ressecções cirúrgicas. Na RCU a taxa de mortalidade é igual aquela da população geral na maioria dos estudos e metanálises (SELINGER; LEONG, 2012). Como poucos dados estão disponíveis de países fora da Europa e América do Norte, influências geográficas permanecem largamente desconhecidas (SELINGER; LEONG, 2012).

Antes consideradas raras na América do Sul, vários estudos demonstraram tendência a aumento dos casos diagnosticados nas últimas décadas (SOUZA *et al.*, 2002).

As DII ocorrem em todo mundo e representam sério problema de saúde, pois atingem pessoas na fase produtiva da vida e admitem formas clínicas de alta gravidade (SOUZA *et al.*, 2002).

As diferenças regionais na frequência das DII, bem como aquelas relacionadas a apresentação clínica e a gravidade da DC e da RCU podem, provavelmente ser explicadas por fatores de natureza genética e ambiental (SOUZA *et al.*, 2002).

Mudanças na dieta, uso de antibióticos e colonização intestinal (exemplo; erradicação de helmintos intestinais) tem provavelmente contribuído para o aumento da prevalência da doença inflamatória intestinal no último século (ABRAHAM; CHO, 2009). Dessa forma cresce o interesse nessas desordens, nas suas variadas manifestações clínicas e nas suas complicações locais e sistêmicas que influenciam o curso da doença e a resposta ou alteração

à terapia. As complicações podem assumir importância primária na saúde do paciente, enquanto que em outros casos, podem ser a manifestação clínica inicial da doença de base (PODOLSKI, 2002).

Acredita-se que a DII origina-se da ativação inadequada do sistema imune da mucosa na presença de uma flora luminal normal (BROWN; MAYER, 2007). A resposta aberrante é facilitada por defeitos na função de barreira do epitélio intestinal e por disfunção do sistema imune da mucosa. A hipótese que prevalece em relação a patogênese da DII é que esta resulta de uma resposta inflamatória inapropriada a micróbios intestinais em um indivíduo geneticamente susceptível (ABRAHAM; CHO, 2009).

1.1.2 Genética da doença inflamatória intestinal

Fatores genéticos parecem contribuir para o aumento da predisposição ao desenvolvimento da DII. Variações na incidência e prevalência da DC e RCU entre diferentes populações e mais especificamente, aumento do acometimento em indivíduos de uma mesma família afetada são indícios da influência genética. Vários estudos sugerem que parentes de primeiro grau de um paciente afetado tem maior chance de desenvolver doença inflamatória intestinal, risco este 4 a 20 vezes maior que em indivíduo de uma família não afetada (TYSK *et al.*, 1988; ORHOLM *et al.*, 1991). Uma maior concordância foi observada em gêmeos monozigóticos, comparados com gêmeos dizigóticos, especialmente na DC (TYSK *et al.*, 1988). Esses achados sugerem que a susceptibilidade pode ser herdada e que a contribuição genética para o desenvolvimento da doença é mais importante na DC do que na RCU (SATSANG *et al.*, 1994). Porém, a ausência de uma herança mendeliana simples aponta para que múltiplos genes aumentem a probabilidade de uma pessoa desenvolver DII.

Proeminente entre os achados genéticos dos últimos anos, estão as regiões genômicas contendo o *nucleotide oligomerization domain 2* (NOD2), genes autofágicos e componentes da via interleucina-23 tipo 17 *helper T-cell* (Th 17) (ABRAHAM; CHO, 2009). A proteína NOD2 é um sensor intracelular para peptidoglicanos bacterianos (componentes da parede celular bacteriana). Genes autofágicos capacitam células a regular e degradar diversos componentes intracelulares como organelas, corpos apoptóticos e micróbios. O gene autofágico ATG16L1 tem sido associado com DC, mas não, até agora, com RCU (ABRAHAM; CHO, 2009). A via interleucina-23-Th 17 media a defesa microbiana e inflamação intestinal. Múltiplos genes que regulam esta via tem sido associados a DC e RCU.

Um mapeamento detalhado do cromossomo 16 resultou na identificação do gene que codifica a proteína citoplasmática NOD2 também chamada CARD 15 (*caspase activation and recruitment domain 15*), que é expressa em macrófagos, e pode servir como um receptor para reconhecimento bacteriano (CUTHBERT *et al.*, 2002). A importância da resposta do hospedeiro a bactéria intestinal é destacada pela associação entre DC e gene NOD2. Há três polimorfismos descritos do gene NOD2 cuja troca de aminoácidos prejudica a resposta ao peptidoglicano bacteriano (ABRAHAM; CHO, 2009). Estes três polimorfismos ocorrem com maior frequência em descendentes de europeus, são significativamente menos frequentes em afroamericanos com DC e não estão presentes em pacientes asiáticos. Aproximadamente 30% dos pacientes descendentes de europeus tem pelo menos um dos três polimorfismos (ABRAHAM; CHO, 2009). Portadores do polimorfismo NOD2 são mais propensos que os não portadores a ter envolvimento intestinal, complicações relacionadas a fibroestenose e a necessitar de ressecção intestinal (ABRAHAM; CHO, 2009). Portadores heterozigotos para o polimorfismo têm um risco aumentado para DC, ao passo que homozigotos tem um risco muito maior (em uma razão de 11 para 27) (ABRAHAM; CHO, 2009). Esses são os riscos relativos mais altos observados para qualquer dos genes associados a esta doença. Os polimorfismos NOD2 sozinhos, entretanto, não são suficientes para causar DC, o que é indicativo da complexidade da desordem multifatorial.

Associação com DC tem sido estabelecida para ATG16L1 e *immunity-related GTPase M protein* (IRGM), dois genes envolvidos em autofagia (“limpeza” de componentes intracelulares). Em ratos com baixa expressão de ATG16L1, os aspectos morfológicos e também a expressão gênica das células de Paneth são anormais. Portadores de ATG16L1 com DC também têm morfologia anormal de células de Paneth. Em ratos, ATG16L1 parece regular a secreção de interleucina 1(beta) e inibir a inflamação intestinal (ABRAHAM; CHO, 2009).

A importância da via da interleucina-23-Th 17 em mediar inflamação tem sido demonstrada em modelos em animais. A Interleucina 23 secretada por macrófagos e células dendríticas, pode contribuir para proliferação ou sobrevivência de receptores de células Th17, ou ambos. Interleucina 23 também contribui para inflamação intestinal através de vias independentes - Th 17. Níveis de interleucina 23 e citocinas Th17 são elevados na mucosa colônica de ambos DC e RCU. Mais ainda, há relatos altamente significantes de associação genética entre receptor de interleucina 23 e inflamação intestinal, psoríase e espondilite anquilosante, indicando que doença inflamatória intestinal (DII) compartilha associações genéticas com outras doenças autoimunes (ABRAHAM; CHO, 2009).

O desenvolvimento da doença inflamatória intestinal não depende apenas de fatores genéticos, como citado, mas também de fatores adicionais como o meio ambiente. Somente 45% dos gêmeos idênticos são concordantes para a DC. Entre os fatores estudados estão o uso de fármacos, tais como anti-inflamatórios não esteroidais, que podem desencadear crises da doença, possivelmente relacionadas à alteração da barreira intestinal (EVANS *et al.*, 1997). Em relação a microbiota intestinal, sabemos que é adquirida após nascimento e a população única de microorganismos de cada pessoa se mantém razoavelmente estável por toda vida, mas flutuações ocorrem em resposta a fatores ambientais, do desenvolvimento e doenças (ABRAHAM; CHO, 2009). Interação microbiota-hospedeiro pode ser mutuamente benéfica ou deletéria, desencadeando a inflamação intestinal. Observações em pacientes com DII e modelos animais apontam o papel da bactéria na inflamação. Por exemplo, antibióticos são efetivos em alguns pacientes com DII e modelos de camundongos em colites requer a presença da bactéria intestinal para que a inflamação ocorra. Bactérias que aderem e invadem a mucosa intestinal podem ser particularmente importante, como no caso da *Escherichia coli*, entretanto, nenhuma bactéria até agora foi confirmada como fator causal (ABRAHAM; CHO, 2009).

1.1.3 Resposta imune na doença inflamatória intestinal

A somatória dos fatores genéticos e ambientais causa ativação das respostas imunológicas da mucosa. A lâmina própria intestinal contém uma complexa população de células imunes que equilibra a tolerância imunológica a microbiota luminal com a necessidade de defender-se contra patógenos, a entrada excessiva de microbiota intestinal, ou ambos. O “selo” da doença inflamatória intestinal (DII) ativa é a pronunciada infiltração dentro da lâmina própria de células imunes inatas (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células T *killer*) e células imunes adaptativas (células B e células T). O número aumentado destas células e a ativação dessas outras na mucosa intestinal elevam níveis locais do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1(beta), interferon gama e citocinas da via interleucina -23-Th 17 (ABRAHAM; CHO, 2009). Esses mediadores aumentam o processo inflamatório e a destruição tecidual.

A resposta imune inicial a microbiota intestinal é firmemente regulada, e essa regulação determina se haverá tolerância imunológica ou uma resposta inflamatória defensiva. Distúrbio no equilíbrio de resposta pode levar a DII.

O papel das células B na DII não tem sido extensivamente estudado como aquele das células T. Em modelos animais de colite, ambos os papéis anti-inflamatórios e pró-inflamatórios das células B tem sido descritos. A presença de anticorpos antimicrobianos em pacientes com DII (exemplo; anticorpos anti-flagelos e anti-*Saccharomyces cerevisiae*), mas não em sujeitos-controle indica a reatividade de células B (ABRAHAM; CHO, 2009).

Apesar das alterações imunológicas, não se evidenciou nenhuma patogênese imunológica distinta.

1.1.4 Achados laboratoriais da doença inflamatória intestinal

Há carência de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da doença inflamatória intestinal, mas a dosagem da proteína C reativa permite a avaliação da atividade da doença (BRUINING; LOFTUS, 2007). Trabalhos recentes sugerem uma forte associação entre anticorpos específicos e doença inflamatória intestinal (DII). Os anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) estão presentes em 50 a 70% dos doentes com DC e entre 6 a 14% dos doentes com RCU (BRUINING; LOFTUS, 2007). Os anticorpos ASCA raramente se expressam em doentes sem DII, possuindo elevada especificidade para DC (PAPP *et al.*, 2008), podendo ser úteis no diagnóstico diferencial com a RCU, com outras colites ou na investigação de um quadro de diarréia crônica. Os anticorpos P-ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) também foram associados com a RCU (YANG, 1995).

Os métodos de imagem têm um papel importante no diagnóstico, extensão, gravidade e complicações da doença inflamatória intestinal. Os exames de contraste com bário são importantes na avaliação da extensão da doença, no diagnóstico diferencial entre a DC e a RCU e na avaliação morfológica de estenoses ou fístulas (SANDS, 2002). Na avaliação do intestino delgado, o trânsito intestinal constitui método, no nosso serviço, amplamente utilizado, com alta sensibilidade e especificidade. As técnicas de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética são capazes de demonstrar o espessamento segmentar da parede intestinal, estenoses ou dilatações pré-estenóticas, lesões extraluminais e complicações como fístulas, abscessos e inflamação focal. A colonoscopia tem um papel crucial na DII. Os achados colonoscópicos devem ser informados ao médico do paciente na intenção de prevenir confusão diagnóstica, supertratamento e retardo no tratamento. Distinguir entre DC e RCU é essencial em termos de tratamento farmacológico, decisão cirúrgica e prognóstico.

Entretanto há lesões com dificuldade de diferenciação que fazem que 10% dos pacientes caiam na categoria de colite indeterminada (JUNG, 2012).

Indicações para a endoscopia na DII intestinal incluem: 1. o diagnóstico precoce e diferencial entre a DC, a RCU e outras doenças inflamatórias do cólon de origem infecciosa; 2. a avaliação inicial e perioperatória da extensão da doença; 3. a avaliação da atividade da doença e 4. a avaliação da recidiva pós-cirúrgica.

Os dados obtidos por histologia são habitualmente mais confirmatórios da DII. A inflamação focal do tubo digestivo constitui um dos aspectos mais importantes da DC, bem como sua marcante variação ao longo do tubo digestivo. O aspecto focal da inflamação difere claramente do padrão difuso característico da RCU. O local da biópsia é então de importância fundamental.

Quadro 1. Doença de Crohn X Retocolite Ulcerativa

	Doença de Crohn	Retocolite ulcerativa
Regiões comumente afetadas	Íleo e cólon	Reto e parte do cólon
Padrão inflamatório	Focal (descontínuo)	Difuso (ininterrupto)
Tipo de inflamação	Transmural	Mucoso
Associação a granulomas, fístulas e estenoses	Frequente	Rara
Presença de úlceras	Rara	Frequente
Relação com o fumo	Fumantes-risco aumentado e forma mais severa	Fumantes recentes e não fumantes-risco aumentado
Fatores genéticos	Mais importante	Menos importante

Fonte: Autoria própria

1.1.5 Implicações terapêuticas

O tratamento da DII inclui alteração no estilo de vida (exemplo; evitar o tabagismo em pacientes com DC), manejo medicamentoso, e intervenções cirúrgicas. Um avanço recente foi a introdução de anticorpo monoclonal anti-TNF alfa, que é particularmente efetivo na DC. A eficácia dessa terapia isolada provavelmente reflete o efeito pleiotrófico do TNF; entretanto essa terapia é muitas vezes limitada pela perda de eficácia, necessitando de alternativas (ABRAHAM; CHO, 2009). Anticorpo monoclonal anti-p-40 tem sido relatado ser efetivo em psoríase e DC. A subunidade citocina p-40 é comum a ambos interleucina-23 e interleucina-12, e anticorpos monoclonais contra p-40 inibem ambas as vias. A questão-chave a ser respondida é se a inibição seletiva de interleucina 23 será mais ou menos efetiva que o bloqueio combinado. A inibição seletiva da interleucina-23 pode desregular outras vias cruzadas e subgrupos de células T, com consequências indesejáveis. Mais ainda, algumas citocinas Th 17 também podem ter características protetoras; por exemplo, interleucina-22 melhora a doença em modelos-animais de colite (ABRAHAM; CHO, 2009).

Outros tratamentos em investigação incluem a infusão de células produtoras de interleucina-10 e bactérias produtoras de interleucina-10. Certos componentes bacterianos, bactérias comensais e bactérias “probióticas” também têm sido investigados. O nível elevado de citocinas tecido-específicas e inflamatórias que aumentam a migração leucocitária intestinal são as bases para alvo dessas moléculas na DII (ABRAHAM; CHO, 2009).

Com o desenvolvimento de novos e potentes agentes anti-inflamatórios, deve se considerar o balanço de benefícios versus efeitos colaterais, resultando em risco aumentado para infecção ou reativação de infecções (leucoencefalopatia multifocal induzida por vírus JC no caso do natalizumabe e tuberculose no caso de anticorpo monoclonal anti-TNF alfa) (ABRAHAM; CHO, 2009).

O progresso futuro em monitorar a doença e terapia vai depender de uma mais refinada e integrada compreensão dos mecanismos que mediam a homeostase da imunidade intestinal.

1.2 Doença de Crohn

1.2.1 Definição e localização

A DC é uma desordem crônica, recorrente, caracterizada por inflamação transmural da mucosa, que pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal (TGI), desde a boca até o ânus (PODOLSKI, 2002). Um terço dos casos da DC acomete somente o intestino delgado, mais comumente o íleo terminal (SANDS, 2002). Metade de todos os casos envolve o intestino delgado e o cólon, mais frequentemente o íleo terminal e o cólon ascendente proximal (ileocolite). Em 20% dos casos, somente o cólon é envolvido. Um terço dos pacientes tem doença perianal associada: fístulas, fissuras e abscessos (SANDS, 2002). Um pequeno número de pacientes tem envolvimento da boca ou do trato intestinal superior (SANDS, 2002).

1.2.2 História

Em 1761, Morgagni descreveu a inflamação intestinal característica da DC (KIRSNER, 1988). A publicação marco de Crohn, Ginzburg e Oppenheimer (1932) cunhou o termo “ileíte terminal”, como uma entidade crônica e distinta. Esse termo caiu em desuso uma vez observado que o processo patológico pode envolver o cólon. O termo “enterite regional” foi então adotado, mostrando a natureza focal do processo. Porém esse também falhou em descrever os diferentes sítios de envolvimento dentro do trato gastrointestinal (KIRSNER, 1988). Por fim o termo “doença de Crohn” foi aceito por englobar as diferentes apresentações clínicas desse processo patológico.

1.2.3 Apresentação clínica

A apresentação da DC pode ser muito variável dependendo da localização no trato gastrointestinal e da intensidade da inflamação, bem como da presença de complicações intestinais e extraintestinais (SANDS, 2002). Entre 100 pacientes estudados em um centro de referência para doenças intestinais, os sintomas mais comumente encontrados foram dor abdominal, diarreia, emagrecimento, anorexia, astenia, náuseas, vômitos e febre. Vinte e dois por cento dos pacientes apresentaram como primeira manifestação um quadro de abdome agudo (FARIA; FERRARI; CUNHA, 2004). Fatigabilidade fácil ocorre em decorrência da perda de peso e má nutrição. Febre, usualmente de baixo grau, associa-se com doença ativa, podendo ocasionalmente ser a apresentação inicial. Diarreia é o sintoma mais comum entre os pacientes com DC e sua etiologia é multifatorial (SANDS, 2002). Os fatores que contribuem para a diarreia são a alteração da absorção e secreção de fluidos e eletrólitos com o aumento

da permeabilidade da mucosa. Na DC, os fatores responsáveis pela perda de peso e má nutrição são a anorexia, náusea e vômitos. Em crianças, a má nutrição pode se manifestar como retardo de crescimento (COLOMBEL *et al.*, 1996). Anemia é encontrada em um terço dos casos sendo conseqüência principalmente da deficiência de ferro (COLOMBEL *et al.*, 1996). Ocorre também a anemia macrocítica devido a deficiência de vitamina B12, deficiência esta conseqüente a própria doença ou ressecção ileal ou menos comumente a deficiência de folato. A anemia também pode ocorrer devido a produção aumentada de interferon gama, fator de necrose tumoral e interleucina-1 que inibem a produção de eritropoietina. Várias complicações podem ocorrer na DC (COLOMBEL *et al.*, 1996). Entre essas podemos citar: 1. formação de abscessos com febre e leucocitose, constituindo uma urgência médica e necessitando de tratamento apropriado; 2. obstrução intestinal secundária a inflamação ativa ou estreitamento fibrótico crônico, também uma urgência médica; 3. fístula, a maioria assintomática, não necessitando de terapia específica. As fístulas são manifestações freqüentes da natureza transmural da DC; 4. doença perianal entre elas; fissuras, fístulas e abscessos; 5. estenoses, as quais representam inflamação de longa data, sendo assintomáticas até o diâmetro intestinal ser pequeno o suficiente para causar obstrução; 6. carcinoma: pacientes com DC extensa do cólon têm uma chance aumentada de desenvolver câncer de cólon. A colonoscopia de rotina é recomendada para pacientes com 8 anos ou mais de doença, para detectar displasia ou câncer; 7. hemorragia, a qual não é comum na DC e 8. má absorção intestinal.

1.2.4 Tratamento

O tratamento da DC é individualizado, dependendo da apresentação clínica de cada paciente. Não há cura, e o objetivo é o controle dos sintomas e complicações.

Não há restrição alimentar específica para todos os casos. Nos pacientes com suspeita de intolerância a lactose, a restrição de alimentos derivados do leite deve ser indicada. Indivíduos com doença do intestino grosso podem ter benefício com dieta rica em fibra, enquanto pacientes com sinais de obstrução intestinal devem ter uma dieta sem fibras.

Medicamentos específicos como sulfassalazina, mesalazina devem ser testados. Caso não haja melhora dos sintomas, drogas que atuam no sistema imune como corticosteróides, imunossupressores (azatioprina, mercaptopurina) são utilizadas.

Pesquisas levaram a liberação em 1998 pelo FDA nos Estados Unidos, do uso do infliximabe (Remicade®) nas formas moderada a graves da DC. O infliximabe é um

anticorpo monoclonal IgG 1 quimérico, 75% humano e 25% murino, que se liga com elevada afinidade ao TNF, citocina pró-inflamatória cuja produção é excessiva na DC. As respostas propostas para sua ação não se dão somente como consequência do bloqueio direto do fator de necrose tumoral, mas também pela indução da apoptose dos linfócitos T, recuperação da barreira intestinal e indução da motilidade dos fibroblastos intestinais, facilitando a cicatrização das lesões (TORRES *et al.*, 2009). Em um estudo retrospectivo, observacional realizado com 21 pacientes portadores de doença de Crohn no período de janeiro de 2004 a julho de 2008, observou-se resposta clínica total ao infliximabe em 43% dos paciente e parcial em 47% dos pacientes (através do índice de atividade da DC – CDAI). Pacientes mais beneficiados foram nesse caso, mulheres na faixa de 33 anos que tiveram complicações com fístulas não responsivas a terapia farmacológica e/ou cirúrgica (TORRES *et al.*, 2009)

As reações de hipersensibilidade ao infliximabe advem da produção de anticorpos anti-infliximabe dirigidos contra a sequência murina da molécula (SOUZA *et al.*, 2006). Outra droga anti-TNF que surgiu, o adalimumabe, o qual é 100% de origem humana, parece ter eficácia em pacientes tolerantes ou que perderam a eficácia ao uso de infliximabe (SOUZA *et al.*, 2006).

1.3 Retocolite ulcerativa

1.3.1 Definição e localização

A RCU é uma doença crônica e debilitante caracterizada por uma inflamação da mucosa colônica. Mais frequentemente diagnosticada em pacientes com idade entre 15 e 30 anos, pode se apresentar em qualquer idade (JEWELL, 2002). Nos EUA e na Europa Ocidental, a incidência (prevalência) é aproximadamente 7 (200)/100.000 (JEWELL, 2002). Mulheres e homens são igualmente afetados. A RCU tem um curso recidivante e sintomas comuns são dores abdominais e diarreia sanguinolenta. As hipóteses correntes sobre sua patogênese são: predisposição genética anormal, resposta excessiva aos triglicerídeos da dieta, agentes infecciosos desconhecidos e um sistema imune de mucosa inadequadamente regulado contra a flora intestinal fisiológica (PODOLSKY, 2002).

A RCU pode afetar qualquer parte do cólon, mas é frequentemente restrita ao cólon esquerdo (JEWELL, 2002). O envolvimento retal está quase sempre presente. Em cerca de 30% dos pacientes com RCU, a lesão se estende até a flexura esplênica, sendo então definida como colite esquerda ou distal. Apenas 15% dos pacientes apresentam uma colite extensa, ou

seja, uma inflamação que se estende além da flexura esplênica (JEWELL, 2002). Entretanto, extensões proximais subseqüentes eventualmente ocorrem em aproximadamente 35% dos pacientes com proctite ou colite distal (JEWELL, 2002).

A RCU é uma é uma doença inflamatória idiopática que envolve a superfície da mucosa do cólon, resultando em friabilidade e erosões com sangramento (JEWELL, 2002). Há uma correlação entre a extensão da doença e a gravidade dos sintomas. Na maioria dos pacientes, a extensão do envolvimento colônico não progride com o tempo.

1.3.2 História

A doença foi reconhecida como entidade diferente da disenteria bacilar em 1859 por Samuel Wilks, que descreveu a colite idiopática e a distinguiu da disenteria bacilar (KIRSNER, 1988). A primeira descrição mais completa da doença foi feita por Arthur Hurst, que descreveu a sigmoidoscopia e a diferenciou claramente da disenteria bacilar (JEWELL, 2002).

1.3.3 Apresentação clínica

Em geral, a doença é caracterizada por períodos de crises e remissões. A apresentação clínica é muito variável. Diarréia com sangue é a principal manifestação (JEWELL, 2002). A maioria dos pacientes com doença ativa se queixa de diarréia. No entanto, a diarréia nem sempre está presente. Pacientes com proctite ou proctosigmoidite podem se apresentar com constipação. Múltiplos mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da diarréia, porém a incapacidade de absorver sal e água é o fator predominante (JEWELL, 2002). Outros sintomas são dor abdominal, urgência fecal, tenesmo, sangramento retal. Há um risco aumentado de câncer de cólon com doença proximal ao cólon sigmóide (JEWELL, 2002). Os pacientes podem apresentar anemia por deficiência de ferro, taquicardia, perda de peso, desidratação, candidíase oral ou ulceração da mucosa oral, baqueteamento dos dedos (manifestação de doença crônica). O abdome pode estar distendido e timpânico, e os sons intestinais reduzidos. Em pacientes que apresentam colite por mais de 10 anos, o risco de desenvolver câncer do cólon aumenta aproximadamente 0,5-1% ao ano (JEWELL, 2002). Na maioria dos pacientes, a doença é controlada com terapia médica sem necessidade de cirurgia. A maioria não requer hospitalização. Pacientes com doença grave apresentam entre 6 à 10

episódios de diarreia sanguinolenta por dia , podendo resultar em anemia grave, hipovolemia, desnutrição e hipoalbuminemia.

A RCU é um distúrbio sistêmico. Pacientes frequentemente sofrem de astenia e perda ponderal. Em geral, mais da metade dos pacientes será acometida por uma das várias manifestações extraintestinais, que diminuem consideravelmente a qualidade de vida, particularmente durante as fases ativas da doença.

1.3.4 Exames

A colonoscopia é útil em determinar a extensão da doença. Múltiplos sítios devem ser biopsiados para mapear a extensão histológica e confirmar o diagnóstico. Na doença leve verifica-se edema, perda da vascularidade e hemorragias focais (JEWELL, 2002). Na doença grave há perda da vascularização, hemorragia e pus; o sangramento é espontâneo (JEWELL, 2002).

A radiologia do abdome na doença grave mostra que a mucosa é edemaciada e irregular e as alças intestinais são distendidas (BARTRAM; PRESTON; LENNARD-JONES, 1983). O cólon inflamado raramente contém fezes. O paciente com doença colônica esquerda pode se apresentar com constipação proximal. Assim, o raio X simples de abdome pode dar informações sobre a extensão da doença.

1.3.5 Tratamento

O tratamento medicamentoso consiste de mesalamina gradativa oral e/ou tópica (ou mesalazina), corticosteróides e imunossupressores (6- mercaptopurina, azatioprina e ciclosporina) (JEWELL, 2002). Se existe atividade muito limitada da doença, probióticos são igualmente eficazes à mesalazina. A plasmaferese dos leucócitos ou tratamento com anticorpos específicos monoclonais podem trazer benefícios, em certos pacientes selecionados. Devido a maior chance de desenvolvimento de câncer colorretal, a proctocolectomia é recomendada em qualquer caso de neoplasia intraepitelial em um pólipó que não possa ser removido endoscopicamente ou se uma neoplasia intraepitelial de alto grau está presente na mucosa lisa (PODOLSKY, 2002).

1.4 Manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal

Manifestações e complicações extraintestinais afetam vários órgãos, podendo preceder ou seguir o diagnóstico da doença inflamatória intestinal (DII) (PODOLSKY, 1991). A presença ou não de manifestações extraintestinais varia de acordo com a área geográfica, a localização das lesões no intestino, a duração e o tratamento da doença. A prevalência dessas manifestações dependendo das diversas séries publicadas varia desde 6,2 a 46,6 % e aparece tanto em DC como RCU (BERMEJO; BURGOS, 2008). As manifestações extraintestinais mais freqüentes são dermatológicas, reumatológicas, oculares, hepatobiliares e genitourinárias. Apesar de não ser das mais freqüentes, há que se ficar atento às manifestações neurológicas, que podem ser muito graves e irreversíveis sem um tratamento inicial apropriado. Alguns trabalhos situam sua prevalência em torno de 20 a 30% (BERMEJO; BURGOS, 2008).

Entre as manifestações extraintestinais podemos citar:

- a) **Manifestações dermatológicas** comuns são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso, os quais, entretanto não são específicos nem da DC nem da RCU. O eritema nodoso frequentemente se apresenta durante exacerbações da doença intestinal e tende a melhorar com o tratamento de base (LEBWOHL; LEBWOHL, 1998).
- b) **Manifestações reumatológicas** são comuns, principalmente em pacientes com DC (ROTHFUS *et al.*, 2006). Na maioria, os sintomas artríticos ocorrem durante a exacerbação dos sintomas intestinais. A ressecção ileocecal parece reduzir os sintomas artríticos (SANDS, 2002). Os corticosteróides usados no tratamento da DII podem causar dor óssea (ORCHARD, 1998).
- c) **Manifestações oculares** incluem a epiesclerite a qual ocorre em associação com a atividade da doença, além de conjuntivite e uveíte anterior. O edema de papila, o qual cursa clinicamente com uma diminuição da acuidade visual, cefaléia e edema bilateral do disco óptico ao fundo de olho, pode preceder uma neuropatia isquêmica do nervo óptico ou uma síndrome de pseudo tumor cerebral. Pode se apresentar tanto em pacientes com RCU como DC, como forma de início da doença ou no seu decorrer (BERMEJO; BURGOS, 2008). Outra complicação visual é a cegueira noturna resultante da má absorção de vitamina A (HOPKINS *et al.*, 1974).
- d) **Manifestações hepatobiliares** comuns são colelitíase (25% dos pacientes com DII) e colangite esclerosante primária (mais freqüente na RCU). A manifestação hepática mais reconhecida é a esteatose primária do fígado.

- e) **Manifestações renais e genitourinárias:** cálculos de ácido úrico e oxalato são comuns na DII (DANZI, 1988).
- f) **Manifestações vasculares:** a doença tromboembólica foi identificada tanto na DC como na RCU. Fatores que contribuem para um estado de hipercoagulabilidade são trombocitose, aumento dos níveis de fibrinogênio, deficiência do fator VIII, antitrombina III e proteína S, relacionados a DII ativa (JACKSON; O’GORMAN; O’CONNELL, 1997). Vasculites específicas foram relacionadas as DII, dentre elas: arterite de Takayasu, granulomatose de Wegener, arterite da artéria temporal e síndrome de Cogan (BERMEJO; BURGOS, 2007).
- g) **Manifestações hematológicas:** anemia macrocítica por deficiência vitamínica (B12 e ácido fólico), ferropriva ou por inibição da produção de eritropoietina.
- h) **Manifestações ósteo-esqueléticas:** osteopenia com uma prevalência marcante de 40 a 50% (DANZI, 1988).
- i) **Manifestações do sistema imunológico:** A miastenia gravis se associa tanto a DC como RCU e abrange desde formas oculares a formas generalizadas. A miastenia também se associa a outras enfermidades autoimunes, como alopecia, líquen plano, vitiligo e lúpus eritematoso sistêmico. Da mesma forma a DII se associa a colangite esclerosante, transtorno da tireóide, vitiligo, diabetes melito tipo I, anemia perniciosa, esclerodermia e artrite reumatóide. Estima-se uma prevalência de 9,4% de transtornos auto-imune na DII (BERMEJO; BURGOS, 2007).
- j) **Manifestações psiquiátricas:** Os sintomas psiquiátricos mais frequentemente associados a DII são a depressão e a ansiedade, e não parece haver diferenças entre os perfis psicológicos dos pacientes com RCU e DC. Há comprovação de que a DII afeta de forma importante a qualidade de vida dos pacientes, e que há uma marcada associação entre esta e o grau de atividade da doença (BERMEJO; BURGOS, 2007). Outros transtornos psiquiátricos encontrados são a fobias, sintomas obsessivos-compulsivos e depressão (BERMEJO; BURGOS, 2007).
- k) Inflamação brônquica, pleuropericardite, pancreatite aguda também tem sido relatadas (DANZI, 1988). Cardiomiopatia pode ocorrer em pacientes com marcante má absorção. Foram descritos casos de perda da acuidade visual por deficiência de zinco, encefalite por deficiência prolongada de selênio e fadiga muscular por hipomagnesemia (BERMEJO; BURGOS, 2007).

1.5 Manifestações neurológicas da doença inflamatória intestinal

Os distúrbios neurológicos associados são mais comuns que os esperados na DII, como algumas pesquisas indicam e seguem um padrão diferente de acometimento na DC e RCU. Lossos *et al.* (1995) relataram o primeiro grande estudo retrospectivo de pacientes com DII e envolvimento neurológico. Nesse estudo (N=638), 3% (N=19) dos pacientes com DII apresentaram disfunção neurológica não relacionada a causas iatrogênicas reconhecidas, ou a uma deficiência nutricional ou metabólica reconhecida. Os distúrbios neurológicos neste grupo de pacientes com complicações neurológicas (N=19), mais freqüentes foram o de nervos periféricos em 31%, mielopatia em 26%, doença cerebrovascular em 21% e envolvimento muscular (miastenia e miopatia) em 16%. Outros distúrbios como esclerose múltipla, síncope, estado confusional e desordens extrapiramidais também foram relatados. Lossos observou nesse estudo que as complicações neurológicas ocorrem usualmente após o diagnóstico da DII e raramente coincide com exacerbações da doença intestinal, sendo um pouco mais freqüente em homens. Lossos relatou que o envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre mais comumente na RCU, enquanto a miopatia e mielopatia são mais frequentes na DC.

Gondim *et al.* (2005) publicaram um estudo retrospectivo de pacientes com polineuropatia (PN) sem causas conhecidas e DC ou RCU. Em ambos os grupos verificou-se predominância masculina e idade média de apresentação da polineuropatia próximo dos 50 anos. Um terço dos pacientes com DC e RCU apresentavam polineuropatia axonal sensitiva de fibras finas ou grossas enquanto 40 % dos pacientes com DC e RCU tinham polineuropatia sensitivomotora axonal de fibras grossas. Os sintomas de polineuropatia iniciaram-se mais cedo na DC que na RCU ($p < 0,05$), como revisões mais recentes sugerem. Formas desmielinizantes tenderam a ocorrer mais precocemente, mas neuropatias sensitivas puras foram as formas mais comuns.

A patogênese das complicações neurológicas ainda está por se esclarecer. O uso de corticosteróides e diferentes agentes imunoterápicos associam-se a estes achados neurológicos. Anormalidades da imunidade celular e humoral foram observadas nos pacientes com doença inflamatória intestinal e essas alterações podem estar implicadas de forma semelhante em pacientes com distúrbios neurológicos.

1.5.1 Patogênese das manifestações neurológicas na doença inflamatória intestinal

São descritas três principais manifestações neurológicas da doença inflamatória intestinal na literatura: 1. doença cérebro - vascular como consequência de trombose e tromboembolismo; 2. vasculite cerebral e sistêmica e 3. neuropatia imunomediada e desmielinização cerebral.

Há evidência na maioria das vezes para uma relação causal baseada simplesmente em relatos de casos ou séries retrospectivas de casos clínicos.

1.5.2 Fisiopatologia das manifestações neurológicas

Seis mecanismos diferentes podem estar presentes, isolados ou combinados na associação dos distúrbios de sistema nervoso central e periférico e doença inflamatória intestinal: 1. desnutrição e má absorção, particularmente vitamínicas, 2. agentes metabólicos tóxicos, 3. infecções como complicação da imunossupressão, 4. efeitos colaterais dos medicamentos ou terapias, 5. tromboembolismo e 6. anormalidades imunológicas. Esta variedade de formas de afecção do sistema nervoso permite, por sua vez, um amplo espectro de manifestações clínicas (BERMEJO; BURGOS, 2008)

1.5.3 Manifestações da doença inflamatória intestinal no Sistema Nervoso Central

a) Tromboembolismo e doença cérebro vascular

Desde a década de 1930, tromboes venosas e arteriais complicando a DII foram relatadas (BARGEN *et al.*, 1936). Estudo realizado por Miehsler *et al.* (2004) sugere que o paciente com DII tem 3 à 4 vezes mais chance de tromboembolismo independente da associação com fatores de risco procoagulantes (imobilização, cirurgia, uso de esteróides) que indivíduos sem DII.

b) Vasculite cerebral

A vasculite pode ser uma causa adicional de acidente cerebral vascular, relacionando os mecanismos imunes alterados suspeitos à doença cerebrovascular.

c) Epilepsia

A associação entre epilepsia e doença inflamatória intestinal, parece ser preferencialmente com DC e não RCU (ELSEHTY; BERTORINI, 1997).

A patogenia não está clara e foi proposto a vasculite como causa fundamental. Em modelos animais de inflamação intestinal, foi demonstrado uma diminuição do limiar convulsivo que poderia estar relacionado a um maior número de crises epiléticas observadas nos pacientes, sem entretanto ficar definido porque que ocorre (BURGOS; BERMEJO, 2007).

Não obstante, crises epiléticas em pacientes com RCU podem ocorrer relacionando-se a causas estruturais ou metabólicas. Desta forma, deveriam então ser consideradas secundariamente manifestação ou complicação neurológica, mas não como uma manifestação neurológica primária da RCU (SCHEID; TEICH, 2007).

d) Mielopatia

A mielopatia foi descrita tanto em associação a RCU como a DC. Clinicamente se apresenta como uma paraparesia espástica simétrica que se pode desenvolver sem anormalidades na ressonância nuclear magnética (BERMEJO; BURGOS, 2008)

Uma origem inflamatória imunomediada foi sugerida, mas relações possíveis com o uso de medicações e deficiências nutricionais foram também propostas (HOFFMANN; KRUIS, 2004)

e) Distúrbios desmielinizantes: esclerose múltipla e encefalomielite aguda disseminada

Há numerosas evidências a favor de uma associação entre esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal. Esta relação foi descrita pela primeira vez em 1982 e desde então, a maior parte dos casos foi relatada de forma isolada (BERMEJO; BURGOS, 2008). Há publicações tanto de pacientes com DII que desenvolvem esclerose múltipla como o contrário, isto é, pacientes que tem esclerose múltipla e desenvolvem DII. Ambas as entidades compartilham similaridades quanto a sua epidemiologia, idade de aparecimento, o curso clínico em forma de surtos e a distribuição geográfica. Há um aumento do risco relativo de esclerose múltipla (EM) e neurite óptica de 1,54 na DC e 1,75 na RCU em comparação com a população geral. O mecanismo fisiopatológico continua sendo desconhecido, mas parecem estar implicados fatores genéticos, imunológicos como o fator de necrose tumoral e seu

receptor e fatores ambientais como o vírus do Canyon de Jamestown (BERMEJO; BURGOS, 2008). Um estudo recente tem posto o possível papel da vitamina D no desenvolvimento das duas enfermidades (EM e DII). Também se propõe que a sulfassalazina a longo prazo, possa favorecer o aparecimento de esclerose múltipla (BERMEJO; BURGOS, 2008).

A introdução de anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral alfa (infliximabe, etanercepte) e contra as integrinas alfa 4 (natalizumabe) no tratamento da doença inflamatória intestinal carrega o risco de efeitos adversos graves entre eles a desmielinização do sistema nervoso central e a neurite óptica (THOMAS *et al.*, 2004; COLOMBEL *et al.*, 2004)

Na verdade, são necessários mais estudos para um conhecimento adequado da fisiopatologia de ambas as enfermidades e sua verdadeira relação. Por outro lado, a DII se associa com outras enfermidades inflamatórias crônicas, além da esclerose múltipla, o que apoiaria a idéia de uma origem imunológica comum.

1.5.4 Manifestações da doença inflamatória intestinal no Sistema Nervoso Periférico

Causas bem conhecidas de neuropatias periféricas por deficiência vitamínica e uso de certos medicamentos devem então ser diferenciados do envolvimento primário do sistema nervoso periférico na doença inflamatória intestinal.

Estudo prospectivo da prevalência de desordens neurológicas em um grupo de 82 pacientes com DC ou RCU observou polineuropatia sensitiva de fibras grossas ou sensitivomotora em 16,1% de pacientes com DC e 19,6% de pacientes com RCU. Um paciente tinha polineuropatia desmielinizante ao diagnóstico de DC e síndrome de túnel do carpo foi mais comum em mulheres com RCU (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

As seguintes desordens do sistema nervoso periférico têm sido relatadas como manifestação extraintestinal da RCU: neuropatia inflamatória desmielinizante aguda e crônica, neuropatia axonal sensitiva e sensitivo-motora, plexopatia braquial, síndrome de Melkersson-Rosenthal, neuropatia autonômica, neurite óptica e perda auditiva neurossensorial (SCHEID; TEICH, 2007).

Em relação a etiopatogenia, algumas hipóteses são aventadas como descrição que se segue.

Segundo Scheid e Teich em artigo de revisão publicado em 2007, a relação causal com RCU parece se assemelhar mais com neuropatia axonal e desmielinizante e perda auditiva neurossensorial. Em relação a primeira categoria, no mínimo, devido a evidência do efeito

terapêutico de imunomoduladores em ambos pacientes com fenótipos desmielinizante ou não-desmielinizante, os autores concluíram por uma neuropatia primária imunomediada como uma manifestação extraintestinal da RCU.

A perda auditiva neurosensorial provavelmente representa outra manifestação imunológica da RCU. De acordo com estudos prospectivos, a perda neurosensorial em pacientes com RCU é frequentemente clinicamente silenciosa e de altas frequências, o que explica a baixa prevalência relatada entre os pacientes neurológicos. Desta forma, a perda auditiva como possível manifestação da RCU merecia ser particularmente investigada (SCHEID; TEICH, 2007).

Também tem sido proposta uma origem autoimune na associação de DII e síndrome de Guillain Barrè. Esta enfermidade parece se associar mais a DC que RCU (BERMEJO; BURGOS, 2008).

Entre as teorias etiopatogênicas sobre o comprometimento do sistema nervoso periférico, se destacam ainda as vasculites dos grandes vasos que nutrem os nervos periféricos (BERMEJO; BURGOS, 2008).

Exposições repetidas e prolongadas a esteróides podem causar miopatias, que precisam ser diferenciadas de um envolvimento predominante de fibras grossas motoras em alguns pacientes específicos (OWCZAREK *et al.*, 2005).

Outra possível causa de neuropatia, só que menos freqüente, é o uso crônico de metronidazol ou ciclos curtos desta droga com doses elevadas. Desta forma, o uso do metronidazol pode produzir polineuropatia, tanto motora como sensitiva e autonômica, só que esta última menos freqüentemente. Geralmente são reversíveis com a suspensão da droga (BERMEJO; BURGOS, 2008).

Sabendo, como acima exposto, que a literatura tem trazido cada vez mais relatos de associação de DII e neuropatia periférica vimos a oportunidade e relevância da pesquisa em nossos pacientes do ambulatório de DII do Hospital Universitário, da prevalência de alterações de sensibilidade e alterações autonômicas, as quais podem estar relacionadas quer a disfunção de fibras grossas quer finas do sistema nervoso periférico.

Dando então seguimento as inovadoras pesquisas realizadas no Hospital Universitário Walter Cantídio que visa avaliar as complicações neurológicas da doença inflamatória intestinal, fizemos um projeto com extensão da avaliação do sistema nervoso periférico a pesquisa através do teste de quantificação sensitiva e enrugamento cutâneo a água.

Dessa forma, cabe aqui uma rápida revisão do sistema nervoso periférico e de neuropatia de fibras finas para embasar a discussão do nosso trabalho.

1.6 Neuroanatomia da condução sensitiva

Existem 31 pares de nervos espinhais resultantes da união, distal ao gânglio sensitivo, das raízes medulares anteriores e posteriores. A dura-máter, que reveste a medula espinhal e as raízes medulares tem continuidade com o epineuro dos nervos espinhais. Estes nervos apresentam dois ramos, um posterior ou dorsal e outro anterior ou ventral. Os ramos posteriores inervam a pele e os músculos do dorso. Os ramos anteriores inervam os membros, através da formação dos plexos e através de nervos isolados em seus trajetos (MENESES, 2006).

Os nervos espinhais e seus ramos podem conter fibras eferentes e aferentes. As fibras aferentes somáticas são responsáveis pela condução de impulsos originados em receptores e terminações nervosas, relacionadas aos diferentes tipos de sensibilidade. Apesar de os nervos espinhais se ramificarem e formarem plexos, a inervação sensitiva da pele mantém uma segmentação em territórios cutâneos correspondentes a cada nível medular (MENESES, 2006).

1.6.1 O Sistema Somatossensitivo

O Sistema somatossensitivo compreende todas as sensações relacionadas ao corpo (soma), ou seja, informações sensoriais da pele, articulações e músculos. Os exteroceptores ou receptores da superfície cutânea podem ser classificados de acordo com o estímulo que provoca a maior resposta nervosa. De maneira geral podemos classificar as experiências sensoriais da superfície cutânea nas modalidades básicas de tato, pressão, calor, frio e dor. Outras sensações com qualidade subjetiva diversa (por exemplo, prurido, aspereza, umidade, textura ou consistência de um objeto) são resultantes do estímulo simultâneo de vários receptores, pois não existem receptores específicos para cada forma de experiência sensorial (MENESES, 2006).

Os mecanorreceptores detectam um deslocamento constante da superfície cutânea (pressão), a velocidade do deslocamento, enquanto ocorrem as variações intermitentes do deslocamento, como a vibração (MENESES, 2006).

1.6.2 Tipos de fibras nervosas

Os impulsos originados pelos receptores sensitivos são conduzidos por fibras aferentes primárias, cujo diâmetro pode variar de $0,25\mu\text{m}$ a $20\mu\text{m}$. As fibras menores podem ou não ser mielinizadas. O diâmetro da fibra nervosa e a presença ou não da bainha de mielina determinam a velocidade de condução do impulso nervoso. O potencial de ação de um impulso nervoso, tanto aferente como eferente depende mais do diâmetro de fibras mielinizadas que esse nervo contém do que do número total de fibras nervosas. Na formação do potencial de ação, há contribuição distinta de cada tipo de fibra. Observa-se que as grandes fibras mielinizadas ($A\alpha\beta$) possuem o maior potencial registrado. Em estudos eletrofisiológicos convencionais para a avaliação das neuropatias, estes são os potenciais registrados. Em neuropatias que envolvem fibras pequenas não-mielinizadas (tipo C), os potenciais compostos podem não sofrer modificação substancial, devido a pequena contribuição das mesmas na formação do potencial nervoso registrado. As aferências cutâneas para sensibilidade ao frio e vibração envolvem fibras do tipo $A\delta$ e $A\alpha\beta$ respectivamente.

1.6.3 Medula espinhal e seus tratos ascendentes

As fibras originadas nos gânglios sensitivos espinhais entram pela raiz medular posterior e bifurcam-se em um ramo descendente curto e outro ascendente.

É importante neste momento citar o trato de Lissauer, o qual é composto de fibras amielínicas e de menor número de fibras mielínicas. Estas fibras originam-se dos aferentes primários (aparentemente em maior número) e das projeções axonais dos neurônios localizados no corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal (CPME). No trato de Lissauer, as fibras aferentes nociceptivas ascendentes deslocam-se lateralmente e as descendentes, medialmente (FITZGERALD, 1989). O peptídeo vasoativo intestinal está presente no trato de Lissauer, em lâminas da CPME e nos aferentes primários nociceptivos, principalmente oriundos da região sacral (BLUMENKOPF, 1984). Este peptídeo parece estar envolvido no mecanismo de aferência nociceptiva visceral.

Os ramos ascendentes longos vão dar origem às vias ascendentes. São as seguintes, as principais vias longas ascendentes da medula:

- Funículo anterior
- a) trato espinotalâmico anterior

- Funículo lateral
 - b) trato espinotalâmico lateral
 - c) trato espinocerebelar anterior
 - d) trato espinocerebelar posterior

- Funículo posterior
 - e) fascículo grácil
 - f) fascículo cuneiforme

O trato espinotalâmico lateral é a via mais recente filogeneticamente, tendo origem nos neurônios pseudo-unipolares do gânglio sensitivo espinhal da raiz dorsal. O prolongamento distal desses neurônios tem conexão com as terminações livres, responsáveis pela recepção das sensibilidades térmica e dolorosa. O prolongamento proximal faz conexão com a substância cinzenta da coluna posterior da medula espinhal. As fibras cruzam a linha média em 95% dos casos pela comissura branca e seguem pelo funículo lateral de forma ascendente. Essa via une-se ao trato espinotalâmico anterior ao nível do tronco encefálico, formando o lemnisco espinhal que se dirige ao núcleo ventral póstero-lateral do tálamo. Deste, pelas radiações talâmicas, os impulsos chegam a áreas somestésica do córtex do giro parietal pós-central, permitindo que as sensibilidades térmicas e dolorosas tornem-se conscientes.

Os fascículos grácil e cuneiforme têm funções semelhantes relacionando-se com as sensibilidades tátil fina ou epicrítica, vibratória (verificada com um diapasão), propriocepção consciente e estereognosia. Essas vias originadas nos gânglios sensitivos pelas raízes medulares posteriores penetram no funículo posterior sem conexão na substância cinzenta da medula espinhal e tem trajeto ascendente até o bulbo. O fascículo grácil tem origem inferior e ocupa a parte medial do funículo posterior. O fascículo cuneiforme inicia-se na porção mais alta da medula, ocupando a parte lateral do funículo posterior. Essas duas vias vão fazer conexão no bulbo do tronco encefálico, nos tubérculos do núcleo grácil e cuneiforme. A via prossegue pelas fibras arqueadas internas que cruzando a linha média para localizar-se mais anteriormente, vão formar o lemnisco medial que ascende até o núcleo ventral póstero-lateral do tálamo. Após nova sinapse neste local, vão atingir a área somestésica parietal do cérebro onde a sensibilidade vibratória torna-se consciente.

1.7 O Sistema Nervoso Autônomo

Dentro do sistema nervoso periférico temos o sistema nervoso somático e o visceral. O sistema nervoso somático é formado pelas aferências sensitivas periféricas e eferências motoras que originam respostas motoras dos músculos esqueléticos, assim como do tônus e da postura.

O sistema visceral é responsável pelo controle homeostático do corpo através dos músculos lisos contidos nas vísceras e nos vasos, das glândulas e do músculo cardíaco. O seu sistema aferente é formado pelos osmorreceptores, viscerorreceptores e mecanorreceptores contidos nessas vísceras. As respostas trazidas dos receptores viscerais são elaboradas no sistema nervoso central pelo sistema límbico, pela área pré-frontal e pelo hipotálamo. A parte eferente é que se convencionou chamar sistema nervoso autônomo (SNA). O SNA é subdividido em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático.

Enquanto o simpático prepara o organismo para situação de estresse e de aumento da exigência da taxa metabólica global (a noradrenalina é o neurotransmissor envolvido na sua atividade simpática), o parassimpático encarrega-se de controlar as funções vitais quando o corpo se encontra em repouso (a acetilcolina é o principal neurotransmissor). O SNA possui dois neurônios entre o órgão efector (músculo liso, glândula, coração) e o sistema nervoso central. O primeiro neurônio tem seu corpo na medula espinhal ou no tronco do encéfalo e é denominado neurônio pré-ganglionar. A sua projeção axonal dirige-se até um gânglio periférico. Ali faz sinapse com o corpo do segundo neurônio ou neurônio pós-ganglionar, que envia seus axônios aos órgãos efetores respectivos.

No sistema cardiovascular o SNA simpático tem efeito de taquicardia, hipertensão e vasodilatação coronariana, enquanto o parassimpático tem ação de bradicardia, hipotensão e também vasodilatação coronariana. Nos vasos cutâneos o simpático tem ação vasoconstrictora, gerando palidez cutânea, enquanto o parassimpático não possui nenhuma ação sobre os vasos cutâneos.

As fibras eferentes do SNA são do tipo B (fibras pré-ganglionares) com diâmetro menor que 3μ e do tipo C (fibras pós-ganglionares), com diâmetro variando de 0,2 a $1,2\mu$, sendo portanto consideradas fibras finas.

As doenças que afetam o sistema nervoso autônomo podem ser divididas em centrais e periféricas (lesões hipotalâmicas, bulbopontinas, receptores periféricos, nervos e plexos autonômicos), levando a grande número de sinais e sintomas clínicos. As causas dessa gama

de doenças são inúmeras: metabólicas, degenerativas, neoplásicas, traumáticas, infecciosas, inflamatórias e epilepsia.

1.8 Neuropatia de fibras finas

Neuropatia de fibras finas (NFF), uma condição dominada por dor neuropática pouco definida é frequentemente encontrada na prática clínica como uma manifestação prevalente de uma neuropatia mais difusa ou uma entidade nosológica distinta. A etiologia da NFF inclui *status* pré-diabético e doenças imunomediadas, dessa forma, permanecendo muitas vezes desconhecida (DEVIGILI *et al.*, 2008). Devido suas características fisiológicas, fibras nervosas finas não podem ser investigadas por testes eletrofisiológicos rotineiros, como eletroneuromiografia, fazendo seu diagnóstico particularmente difícil. Teste quantitativo sensitivo para avaliar limiares psicofísicos térmicos e biópsia da pele para quantificação das fibras nervosas intraepidérmicas tem sido usado para determinar dano a fibras nervosas finas. Entretanto o diagnóstico de NFF não está definido e teste “padrão-ouro” clínico não está disponível em um consenso.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo estudar:

- A prevalência de alterações de sensibilidade térmica ao frio e a vibração (fibras mielinizadas) através do teste de quantificação sensitiva (QST) em pacientes portadores de DC e RCU, comparando-os com grupo controle;
- Prospectivamente a prevalência de queixas sensitivas e crises intestinais em pacientes portadores de DC e RCU;
- Prevalência de alterações autonômicas simpáticas (fibras finas) através do teste de enrugamento cutâneo a água (*skin wrinkling induced by water*) em pacientes portadores de DC e RCU comparando-os com grupo controle.

3 PACIENTES E MÉTODOS

O presente trabalho faz parte de um estudo prospectivo, observacional, iniciado em 2004 que busca avaliar as manifestações neurológicas de uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) acompanhada no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio (Universidade Federal do Ceará). Tal protocolo (322/2005, data 5.12.2005) foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Ceará.

Estudamos a prevalência de alterações sensitivas ao frio e a vibração através do teste de quantificação sensitiva (QST), prospectivamente a prevalência de queixas sensitivas relatadas (nos pacientes avaliados no teste de enrugamento cutâneo) e de alterações do sistema nervoso autônomo simpático através do teste do enrugamento cutâneo a água nos pacientes portadores de DII, comparando-os com pacientes controle.

Todos os pacientes com DC e RCU acompanhados no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Walter Cantídio no período de janeiro de 2007 a julho de 2009 foram convidados a participar desse estudo, sem qualquer ônus. Os pacientes somente foram avaliados após concordância com a participação no estudo e assinatura de um termo de consentimento.

Foram revisados prontuários, realizados entrevistas, exames neurológicos e testes complementares. A avaliação psicofísica e autonômica constou das seguintes partes:

3.1 Protocolo I

Teste de Quantificação Sensitiva

O QST é útil para caracterizar sensibilidade:

- em indivíduos normais, em diferentes sítios anatômicos, com características demográficas diversas (idade, sexo e características antropomórficas), com distintos graus de desenvolvimento, maturação e envelhecimento e com alterações neuroanatômicas, neurofisiológicas e alterações metabólicas,
- na doença, por classe de receptores sensitivos e fibras nervosas para reconhecimento de:
 - a) hipossensibilidade e hipersensibilidade
 - b) padrões anatômicos de anormalidade
 - c) alterações com o tempo (reconhecimento do início, piora e melhora)

d) hiperalgesia,

- em inspeções epidemiológicas, ensaios clínicos controlados ou em outras pesquisas,
- para ensino: como um padrão para comparação de testes sensitivos clínicos.

O QST é um teste psicofísico complementar para fazer diagnóstico, ou determinar impedimento, disfunção ou dano de um tipo de sensibilidade (DYCK; THOMAS, 2005)

O Sistema CASE IV (*Computer-Assisted Sensory Examination System IV*), apresentado na Figura a seguir, consiste em (1) um computador pessoal (PC), disco rígido e programas, teclados para seleção de dados biográficos, seleção do formato dos testes, manutenção das condições do teste, administração dos algoritmos da avaliação dos limiares, comparação dos limiares com controles e geração de resultados; (2) tela do monitor para instruções do programa, opiniões de avaliação, mensagens de erros e resultados; (3) controladores eletrônicos (microprocessadores e circuitaria para prover aumento linear e exponencial de magnitudes de estímulos); (4) impressora para informações sobre paciente e resultado; (5) equipamento de pistas visuais que dispõe de luz amarela “prepare-se”, luz verde “teste em progressão”; (6) dispositivo tipo “botão de resposta” do paciente e (7) um sistema de geração de interfase térmico e vibratório.

Figura 1. O sistema CASE IV utilizado no teste de quantificação sensitiva vibratória e ao frio no presente estudo (QST, marca WR Medical Electronics Co.)



Fonte: <http://www.wrmed.com/neurophys/neuro/caseiv.htm>

3.1.1 Fatores do Sujeito e Ambiente

O teste de quantificação sensitiva por ser um teste psicofísico, requer atenção e cooperação do sujeito. Desta forma o paciente deve ter idade e inteligência suficiente para compreender o que é perguntado pelo teste, estar alerta, não estar tomando medicação que altere a consciência e não ser tendencioso a certo resultado. Após a explicação do teste, é necessário se certificar que o sujeito ou paciente está em condições de ser testado, compreende e é cooperativo. O sujeito deve identificar a menor magnitude do estímulo que pode ser reconhecida (detecção ou percepção do limiar)

Na execução do QST, é primeiro necessário especificar a modalidade da sensibilidade que está sendo testada. O sujeito deve identificar a menor magnitude do estímulo que pode ser reconhecida (detecção ou percepção do limiar de: tato-pressão, vibração, frio, morno, dor-calor). No estudo em questão foram avaliadas as sensibilidades ao frio e a vibração.

Em geral, um ambiente tranquilo, com bloqueio parcial de luzes e ruídos é indicado. O examinador deve comunicar instruções e não distrair o paciente para permitir que ele se concentre no teste, ter acesso ao terminal de computador, aos transmissores sensitivos, sentar-se próximo ao paciente, observar o paciente e a parte do corpo a ser examinada.

3.1.2 Instruções

Instruções padrões, as mesmas para o estudo de controles, devem ser dadas ao paciente. Devem conter o propósito do teste, o que será feito, a natureza do estímulo a ser dada, a duração do teste, o grau e duração do desconforto ou dor, o que o sujeito deve fazer e a necessidade de estar alerta e cooperativo. O critério de resposta deve ser cuidadosamente explicado e perguntas ou dúvidas devem ser respondidas.

3.1.3 Condições de base dos estímulos

É necessário ter padronizado as condições de base nas quais os estímulos vão ser superpostos. No caso de estímulo vibratório no teste CASE IV, a superfície de contato que repousa na proeminência tem uma forma, área de superfície e composição padrão (condutividade térmica baixa) e repousa na superfície com um peso inicial invariante padrão. No CASE IV, a superfície de contato é suspensa por uma viga que permite movimentos lentos

de subida e descida ocorrer, mas tem uma massa suficiente e desta forma irá responder minimamente a oscilações sinusoidais rápidas no estimulador de vibração.

Figura 2. O teste de quantificação sensitiva vibratória através do CASE IV



Fonte: http://www.wrmed.com/images/c4_vstim_new.jpg

Quando se testa sensibilidade ao frio, usamos uma placa retangular metálica aderida a pele, com orifício no canto externo que dá vazão a vapor de água fria conduzido por uma sonda. Devem ser gravados dados da data do exame, sítios examinados, modalidade de sensibilidade, características do paciente.

A área de superfície contactante a pele deve ser conhecida e constante, a placa deve estar firmemente amarrada a pele com sua superfície inteira em contato com a pele e o grau de contato deve permanecer constante durante o teste, e uma temperatura constante compensável é mantida durante teste de frio (30°C).

O teste deve empregar um número suficiente de estímulos reais e nulos para se ter uma média de valores de sensibilidade e certeza de que estímulos nulos não serão tomados como reais

O teste deve ser eficiente, possível de detectar limiares de sensibilidade em curto espaço de tempo (2 a 12 minutos) e evitar sonolência e aborrecimento.

Os percentis e valores de desvio normal calculados são automaticamente registrados.

Figura 3. O teste de quantificação sensitiva ao frio através do CASE IV



Fonte: http://www.wrmed.com/images/c4_tstim_new.jpg

3.1.4 Diferenças subjetivas entre sítios anatômicos

Usando o CASE IV é possível ordenar do mais sensível ao menos sensível sítio anatômico do corpo humano. Para pesquisa de limiar sensitivo a vibração, estudo de corte de sujeitos normais avaliados pelo CASE IV revelou que o dedo indicador é o mais sensível seguido pelo hálux e então por proeminências ósseas da perna, coxa, antebraço e ombro. Para pesquisa do limiar ao frio, a ordem é o dorso da mão, região medial do antebraço, e face, seguido por pé, perna, coxa e ombro (DYCK; THOMAS, 2005).

3.1.5 Forma do estímulo

Para vibração é usado uma onda sinusoidal (125 Hz) contida em uma gama de estímulos, sem um início ou fim abrupto.

Na avaliação de frio são usados estímulos (piramidais ou trapezóides) que tem uma taxa de ascensão de $4^{\circ}\text{C}/\text{s}$. Esta é a direção inicial de mudança de temperatura da linha de base que é percebida como aquecimento/calor-dor (aumento de temperatura) ou como resfriamento (diminuição de temperatura). O retorno a temperatura de base não é sentido.

Devido a magnitude de estímulos necessária poder variar de tão pequena quanto $0,25\mu\text{m}$ a várias centenas de micrômetros de deslocamento (no caso de limiar de vibração), não é eficiente ter estímulos aumentando em uma taxa linear lenta (assumindo que uma taxa lenta de aumento é necessária para não se superestimar limiar como resultado de um tempo de reação retardado).

O teste em degraus (degraus aumentando exponencialmente de muito pequeno a grande) é preferível a rampa linear contínua ou teste de passos lineares. Foi esse tipo de teste, teste em degraus, o utilizado na avaliação dos limiares térmicos ao frio e vibração dos nossos pacientes. A abordagem impede a superestimação de tempos de reação lenta e permite interseção de resultados entre os degraus, e um amplo alcance de estímulos pode ser eficientemente testado.

3.1.6 Estímulos nulos

O estímulo nulo exerce um importante papel no QST e deve ser usado em algoritmos de teste e limiares estimados. Informar ao sujeito que um estímulo nulo será dado conduz a importante mensagem que um julgamento deve ser feito; se um estímulo externo foi dado. Deste modo um paciente não pode automaticamente responder afirmativamente para cada evento de estímulo indicado pelo visor luminoso ou de um número. O número de falso-positivos indica quanto o sujeito está diferenciando estímulos reais de nulos. Se este número é alto, é evidente que não se está fazendo o julgamento necessário para corretamente identificar o limiar. Esta falha pode ocorrer se o paciente não está adequadamente instruído ou está desatento. O computador então interrompe o teste e nova avaliação é requerida.

3.1.7 Comparação de resultados de QST entre diferentes paradigmas e sistemas

Os resultados de testes de paciente devem ser comparados a resultados de testes de coorte de sujeito sadio testado pelo mesmo sistema e abordagens de teste. Idealmente, o controle deve ser randomizado de uma comunidade livre de doença neurológica ou doença predisponente a neuropatia (ex. diabetes melito). Todas as idades de ambos os sexos devem ser incluídas. Uma aproximação para estimar percentis foram descritas por O'Brien e Dyck (O'BRIEN; DYCK, 1995). Embora a magnitude do estímulo limiar deva ser expressa em micrômetros de deslocamento (para detecção de limiar de vibração) ou mudança de temperatura em graus centígrados da linha de base (para detecção de limiar de frio/calor),

estas medidas necessitam transformação antes de serem usadas em testes estatísticos porque a sensibilidade aumenta como uma função exponencial ou em degraus de diferença justamente percebida (JND – *just noticeable difference*).

Duas aproximações podem ser usadas para expressar resultados. A primeira expressa resultados em unidades de JND. A dificuldade com uso desta abordagem é que os valores de JND para faixas etárias e diferenças antropomórficas não estão finalmente concordados. A segunda abordagem, e aquela que nós utilizamos nas avaliações dos resultados do QST no nosso estudo, é expressar resultados em percentis (corrigido por sitio anatômico, por modalidade de sensibilidade, e por idade, sexo e características antropomórficas aplicáveis). Desta forma, percentis expressam valores de desvios normais (Ω escores), os quais então são usados em análises estatísticas. Uso de desvios normais também permite comparação entre diferentes modalidades e sistemas de testes de sensibilidade (assumindo que valores de percentis adequados para cada caso foram determinados) e comparação de resultados de QST.

a) Pacientes

Foram avaliados 29 pacientes portadores de RCU, sendo 19 do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Em relação a DC foram avaliados 30 pacientes, sendo 18 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. Foram avaliados 28 pacientes-controle, que não apresentavam doença inflamatória intestinal e negavam intolerância a glicose ou diabetes melito, hipotireoidismo ou queixas sensitivas. Não houve confirmação laboratorial da negativa. Desses, 17 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino.

b) Metodologia do teste de quantificação sensitiva utilizada

No estudo em questão, pacientes portadores de DC e RCU foram submetidos ao QST através da aparelhagem do CASE IV e os resultados foram comparados com pacientes controles, submetidos ao mesmo teste nas mesmas condições. Os pacientes realizaram teste de sensibilidade ao frio e vibração. Não foi realizada a avaliação do QST do tipo escolha-forçada (quando paciente inseguro da resposta) em nenhum dos pacientes pesquisado. Os sítios avaliados na pesquisa do limiar ao frio foram o dorso da mão (em membros superiores) e dorso do pé (em membros inferiores). Na pesquisa do limiar vibratório, os sítios foram a falange distal do dedo indicador (em membros superiores) e falange distal do hálux (em membros inferiores). Quando um paciente teve ambos membros superiores ou inferiores

avaliados naquela modalidade de sensibilidade (térmica ao frio ou vibração), consideramos para análise aquele teste de pior resultado. Os resultados foram expressos na forma de JND e percentil. Aceitamos para avaliação, valores de percentis até 95 como normais.

c) Análise do QST

As diversas variáveis demográficas e laboratoriais foram analisadas por estatística descritiva (média e frequência).

d) Análise estatística do QST em relação a sensibilidade ao frio em membros superiores (mmss)

1 Para avaliar se houve diferença entre os limiares perceptíveis de sensibilidade ao frio em mmss entre os grupos controle, RCU e DC, recorreu-se à ANOVA *one-way*. O pressuposto da normalidade nos diferentes grupos foi avaliado pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com a correção de *Lilliefors*. Para todos os grupos obteve-se $p < 0,05$. No entanto, como a ANOVA, de uma maneira geral, é robusta a esse tipo de violação, não foi necessário proceder a transformações matemáticas corretivas (MAROCO, 2010). O pressuposto da homogeneidade de variância (homocedasticidade) foi validado com o teste de *Levene* [$F(2,78) = 1,918; p = 0,154$]. As análises estatísticas descritivas, gráficas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 17.0. Consideraram-se estatisticamente significativos os efeitos cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

2 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss dependia do grupo (controle, RCU e DC), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que todos os pressupostos para a sua utilização foram atendidos ($N > 20$; todos os E_{ij} superiores a 1; e, pelo menos, 80% dos E_{ij} superiores a 5). Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss dependia do grupo (controle, RCU), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

4 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss dependia do grupo (controle, DC), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que todos os pressupostos para a sua utilização foram atendidos ($N > 20$; todos os E_{ij} superiores a 1; e, pelo menos, 80% dos E_{ij} superiores a 5). Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

e) Análise estatística do QST em relação a sensibilidade ao frio em membros inferiores (mmii)

1 Para avaliar se houve diferença entre os limiares perceptíveis de sensibilidade ao frio em mmii entre os grupos de controle, RCU e DC, recorreu-se à ANOVA *one-way*. O pressuposto da normalidade nos diferentes grupos foi avaliado pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com a correção de *Lilliefors*. Para o grupo de controle obteve-se $p > 0,05$, mas para os outros se obteve $p < 0,05$. No entanto, como a ANOVA, de uma maneira geral, é robusta a esse tipo de violação, não foi necessário proceder a transformações matemáticas corretivas (MAROCO, 2010). O pressuposto da homogeneidade de variância (homocedasticidade) foi validado com o teste de *Levene* [$F(2,61) = 0,915$; $p = 0,406$]. As análises estatísticas descritivas, gráficas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 17.0. Consideraram-se estatisticamente significativos os efeitos cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

2 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmii dependia do grupo (controle, RCU e DC), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmii dependia do grupo (controle, RCU), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

4 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmii dependia do grupo (controle, DC), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos.

Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

f) Análise estatística do QST em relação a sensibilidade vibratória em mmss

1 Para avaliar se houve diferença entre os limiares perceptíveis de sensibilidade vibratória em mmss (pior resultado de mão - direita ou esquerda) entre os grupos de controle, RCU e DC, recorreu-se à ANOVA *one-way*. O pressuposto da normalidade nos diferentes grupos foi avaliado pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com a correção de *Lilliefors*. Para os grupos RCU e DC obteve-se $p > 0,05$, enquanto para o grupo de controle obteve-se $p < 0,05$. No entanto, como a ANOVA, de uma maneira geral, é robusta a esse tipo de violação, não foi necessário proceder a transformações matemáticas corretivas (MAROCO, 2010). Bem assim, como não se verificou o pressuposto da homogeneidade de variância [$F(2,59) = 3,357$; $p = 0,042$], utilizou-se a ANOVA de Welch. As análises estatísticas descritivas, gráficas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 17.0. Consideraram-se estatisticamente significativos os efeitos cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

2 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmss dependia do grupo (controle, RCU e DC), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmss dependia do grupo (controle, RCU), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

4 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmss dependia do grupo (controle, DC), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

g) Análise estatística do QST em relação a sensibilidade vibratória em mmii

1 Para avaliar se houve diferença entre os limiares perceptíveis de sensibilidade vibratória em mmii entre os grupos de controle, RCU e DC, recorreu-se à ANOVA *one-way*. O pressuposto da normalidade nos diferentes grupos foi avaliado pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com a correção de *Lilliefors*. Para o grupo de controle obteve-se $p > 0,05$, mas para os outros se obteve $p < 0,05$. No entanto, como a ANOVA, de uma maneira geral, é robusta a esse tipo de violação, não foi necessário proceder a transformações matemáticas corretivas (MAROCO, 2010). O pressuposto da homogeneidade de variância (homocedasticidade) foi validado com o teste de *Levene* [$F(2,60) = 0,851$; $p = 0,432$]. As análises estatísticas descritivas, gráficas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 17.0. Consideraram-se estatisticamente significativos os efeitos cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

2 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmii dependia do grupo (controle, RCU e DC), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmii dependia do grupo (controle, RCU), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

4 Para avaliar se o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmii dependia do grupo (controle, DC), recorreu-se ao teste de Fisher, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que os pressupostos para a utilização do χ^2 não foram atendidos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3.2 Protocolo II

Questionário de queixas sensitivas

a) Pacientes e métodos

Aplicamos um questionário para avaliar alterações sensitivas em todos os pacientes que participaram do teste de enrugamento cutâneo (ver anexo). Foram estudados 27 pacientes portadores de RCU, sendo 17 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, 24 pacientes portadores de DC, sendo 14 do sexo masculino e 10 do sexo feminino e 25 pacientes-controle, sendo 14 do sexo feminino e 11 do masculino. Investigamos o tipo de queixa sensitiva, sua localização, duração e também o uso de medicações pelos pacientes e outras patologias associadas.

b) Análise do questionário de queixas sensitivas

Realizamos a análise descritiva e a regressão linear múltipla para verificar se queixas sensitivas e crises intestinais no momento do exame apresentavam uma relação de causalidade (dependência) com os resultados anormais no teste de enrugamento cutâneo á água em pacientes com RCU e DC.

3.3 Protocolo III

Teste do enrugamento cutâneo a água

a) Pacientes

Foram avaliados 27 pacientes portadores de RCU. Desses, 17 eram do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Em relação a DC, 24 pacientes foram avaliados, sendo 14 do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Vinte e cinco pacientes-controle foram avaliados, sendo 14 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. Esses pacientes não eram portadores de doença inflamatória intestinal e negaram intolerância a glicose ou diabetes melito, hipotireoidismo ou queixas sensitivas (sem confirmação laboratorial). Desses, 14 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino.

b) Metodologia do Teste do enrugamento cutâneo com água

O teste do enrugamento cutâneo (*stimulated skin wrinkling*) a água consiste em se submergir a mão direita do sujeito em solução de NaCl a 0,5 mol/l por 30 minutos a 40°C . O enrugamento cutâneo é graduado utilizando-se uma escala conhecida. Graus de enrugamento

para os dedos 2 (indicador), 3 (médio), 4 (anular), 5 (mínimo) foram somados e obtemos a média desses valores. O enrugamento cutâneo foi considerado anormal se o escore médio demonstrou ausência ou prejuízo do enrugamento (graus de 0 a 2). Os graus de enrugamento foram: 0, ausência de enrugamento; 1, enrugamento quase perceptível, pontas dos dedos não lisa ; 2, duas ou menos linhas de enrugamento superficial; 3, três ou mais linhas de enrugamento profundo e 4, enrugamento distorce completamente a ponta do dedo. (Ver Figura 5)

O teste de enrugamento é usado para o diagnóstico de neuropatia de fibras finas (NFF) e sua sensibilidade é próxima a da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas (DFNI) na avaliação desta patologia (TEOH; CHOWN; WILDER-SMITH, 2008). A clínica da NFF é caracterizada por dormência e parestesias que são do tipo queimação dolorosa ou formigamento na ausência de anormalidades significativas de fibras nervosas grossas. Causas de anormalidade de fibras nervosas finas incluem diabetes melito, metabolismo anormal de glicose e paraproteinemias.

Estabelecer um diagnóstico de NFF é desafiador por conta dos testes diagnósticos especiais requeridos para sua confirmação. O teste de enrugamento cutâneo a água é simples, barato e não requer equipamentos especiais. Outros testes diagnósticos disponíveis são: resposta cutânea reflexa simpática (RCS), teste do enrugamento ao EMLA (mistura de anestésicos locais) e densidade de fibras nervosas intraepidérmicas (DFNI).

Neste protocolo foi utilizada uma solução de NaCl a 0,05 mol/L (hiposmolar) para pacientes portadores de DC, RCU e controles, sendo então comparados. Pacientes controles também fizeram teste com solução de NaCl a 0,5 mol/L e verificou-se grau de enrugamento ligeiramente superior na diluição hiposmolar (0,05mol/L) em relação a hiperosmolar (0,5mol/L) mas não estatisticamente significante (ver anexo)

c) Análise estatística

Para avaliar se houve diferença entre os valores médios obtido na avaliação de função de fibras nervosas finas autonômicas entre os grupos de controle, RCU e DC, recorreu-se à ANOVA *one-way*. O pressuposto da normalidade nos diferentes grupos foi avaliado pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com a correção de *Lilliefors*. Para o grupo de controle obteve-se $p < 0,05$, mas para os outros se obteve $p > 0,05$. No entanto, como a ANOVA, de uma maneira geral, é robusta a esse tipo de violação, não foi necessário proceder a transformações matemáticas corretivas (MAROCO, 2010). O pressuposto da

homogeneidade de variância (homocedasticidade) foi validado com o teste de *Levene* [$F(2,73) = 2,648$; $p = 0,078$]. As análises estatísticas descritivas, gráficas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 17.0. Consideraram-se estatisticamente significativos os efeitos cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média.

Para avaliar se os valores médios entre funções de fibras nervosas autonômicas dependem do grupo (controle, RCU e DC), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que todos os pressupostos para a sua utilização foram atendidos ($N > 20$; todos os *Eij* superiores a 1; e, pelo menos, 80% dos *Eij* superiores a 5). Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Figura 4. Teste do enrugamento cutâneo a água



Fonte: Autoria própria

Figura 5. Graduação do Teste de Enrugamento Cutâneo



Grau 0: Ausência de enrugamento



Grau 1: Leve enrugamento e a ponta do dedo não está lisa



Grau 2: Duas ou menos linhas de enrugamento em cada lado da ponta do dedo



Grau 3: Três ou mais linhas de enrugamento em cada lado das pontas dos dedos



Grau 4: Completo enrugamento distorce a polpa da ponta do dedo

4 RESULTADOS

4.1 Protocolo I

a) Características demográficas e exames laboratoriais dos pacientes avaliados pelo QST

Vinte e nove pacientes com RCU foram avaliados, sendo 19 do sexo feminino e 10 do sexo masculino. A idade média foi de $47,4 \pm 3,1$ anos (20 a 83 anos). O tempo médio do início dos sintomas da doença foi de 9,4 anos (um a 26 anos). Todos os 29 pacientes portadores de RCU realizaram exames de glicemia de jejum e função tireoideana; um apresentava alteração em exame de tireóide e quatro apresentavam alteração em exames de glicemia (diabetes melito ou intolerância a glicose). Dos 29 pacientes RCU, sete pacientes não apresentavam resultado de dosagem de vitamina B12 no prontuário. Destes, um apresentava alteração de glicemia e outro de tireóide. Dos pacientes que fizeram dosagem de vitamina B12, isto é 22 pacientes, um apresentava vitamina B12 menor que 200 (e também alteração em glicemia). Excetuando-se os pacientes com distúrbio metabólico (alteração de tireóide e/ou glicemia ao exame), dosagens baixas de vitamina B12 (menor que 200) ou dosagem de vitamina B12 não realizada, temos oito pacientes com todos os resultados de testes de QST normais (um paciente com resultado limítrofe) e 11 pacientes com pelo menos um exame de QST realizado anormal.

Trinta pacientes com DC foram avaliados, sendo 18 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. A idade média foi de $43,9 \pm 2,5$ anos (24 a 67 anos). O tempo médio do início dos sintomas foi de 7,9 anos (um a 24 anos). Dos 30 pacientes com DC todos realizaram exame de glicemia de jejum e função tireoideana; três pacientes apresentavam alteração em exame de glicemia, um paciente apresentava alteração do exame de tireóide e um paciente tinha ambas alterações (alteração no exame de glicemia e havia realizado tireoidectomia por carcinoma papilífero). Dos 30 pacientes DC, 29 realizaram dosagens de vitamina B12, desses seis apresentavam resultado menor que 200. Excetuando-se os pacientes com alterações metabólicas (glicemia/função tireoideana), dosagens de vitamina B12 menor que 200 ou que não realizaram o exame, temos cinco pacientes com todos os testes de QST normais e 14 pacientes com pelo menos um teste de QST anormal.

Vinte e oito sujeitos-controle foram avaliados, sendo 17 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. Tais pacientes apresentavam idade média de $44,0 \pm 4,0$ anos (19 a 84 anos). Não houve relato de doenças de tireóide ou diabetes melito (DM)/ intolerância a glicose ou

uso de qualquer medicação relacionada ao tratamento dessas patologias. Dos 28 sujeitos-controle que realizaram testes de QST, quatro tiveram pelo menos um exame anormal e 24 tiveram todos os testes normais.

Conforme pode se verificar na Tabela 1, não houve diferença estatisticamente significativa, entre os três grupos em relação a idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e tempo do início dos sintomas da doença (entre RCU e DC). A idade média foi ligeiramente superior nos pacientes portadores de RCU, assim como a duração dos sintomas. Não houve diferença significativa nos pacientes portadores de RCU e DC em relação a distúrbio metabólico, tais como alteração em exame de glicemia e de tireóide. Uma proporção ligeiramente maior de pacientes portadores de RCU apresentava intolerância a glicose ou DM e da mesma forma, uma proporção ligeiramente maior de pacientes com DC apresentavam hipotireoidismo. Em relação a dosagem de vitamina B12, houve diferença entre pacientes com RCU e DC, com dosagem de vitamina B12 baixa (menor que 200 pc/ml) em uma proporção significativamente maior em pacientes com DC.

Tabela 1. Achados demográficos e laboratoriais em pacientes portadores de RCU, DC e Controles que realizaram QST.

	RCU	DC	Controle
Fatores demográficos			
Número de pacientes	29	30	28
Proporção mulher/homem	19/10	18/12	17/11
Idade média em anos	47,4±3,1	43,9 ±2,5	44,0±4,2
Índice de massa corporal	24,0	23,1	24,9
Tempo do início dos sintomas (anos)	9,4	7,9	-
Achados laboratoriais			
Alteração de tireóide	3,4%	6,6%	0
Alteração em glicemia	13,7%	10%	0
Vitamina B12 < 200pc/ml	4,5%	20,6%	-
ENMG anormal	39,1%	38,4,0%	-
QST anormal	51,72%	66,6 %	16,6 %

Fonte: Autoria própria

Tabela 2. Pacientes RCU e DC que não tiveram alteração em exames de glicemia, tireóide, vitamina B12 < 200 pc/ml ou não apresentaram dosagem de vitamina B12 no prontuário, comparando resultado do QST

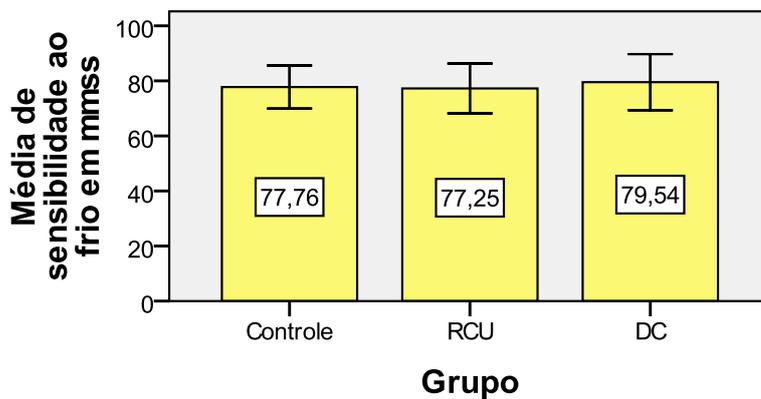
	QST normal	QST anormal	Total
RCU	8	11	19
DC	5	14	19
Controle	24	4	28

Fonte: Autoria própria

b) Resultados do QST para frio em membros superiores em pacientes Controle, RCU e DC

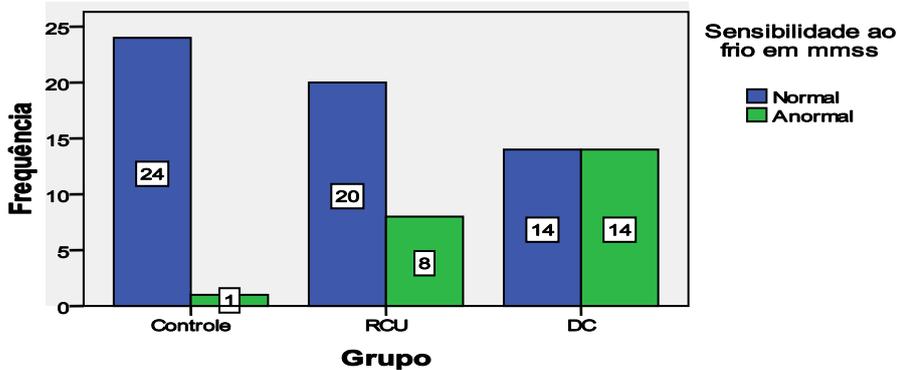
Observou-se recorrendo-se a ANOVA *one-way* que não houve um efeito estatisticamente significativo quanto ao percentis (limiares) de sensibilidade ao frio em mmss (pior mão) quando se comparou os grupos controle, RCU e DC [$F(2,78) = 0,074$; $p = 0,928$]. Em anexo, apresentam-se os outputs da estatística descritiva e inferencial.

Gráfico 1. Média dos percentis de QST para frio em mmss nos diversos grupos



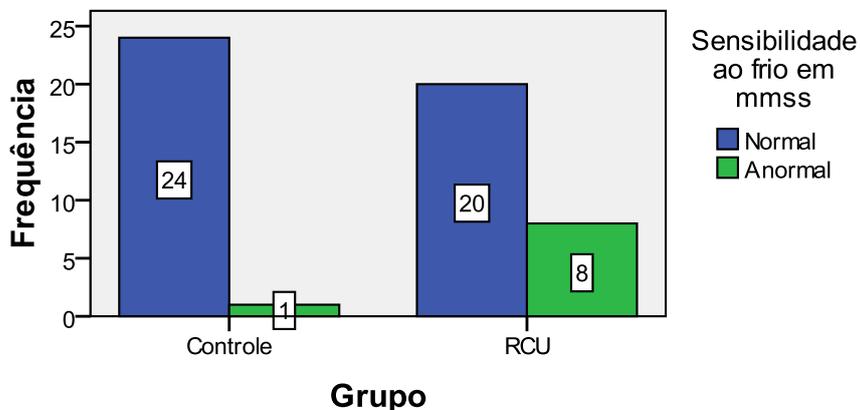
Observou-se, recorrendo-se ao teste qui-quadrado de independência uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade ao frio nos pacientes com doença de Crohn ($n = 14$; $\approx 17,3\%$) e com retocolite ulcerativa ($n = 8$; $\approx 9,9\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 1$; $\approx 1,2\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss (pior mão) depende do grupo ($\chi^2_{(2)} = 13,746$; $p = 0,001$; e $N = 81$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

Gráfico 2. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmss nos diversos grupos



Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade ao frio nos pacientes com retrocolite ulcerativa ($n = 8$; $\approx 15,1\%$), comparativamente aos pacientes do grupo controle ($n = 1$; $\approx 1,9\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss (pior mão) depende do grupo ($p = 0,026$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

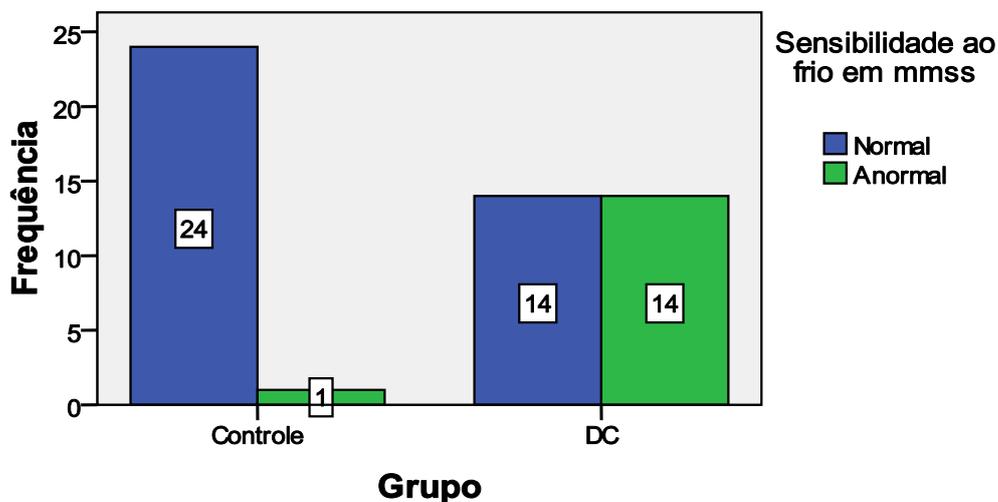
Gráfico 3. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio nos grupos Controle e RCU



Observou-se, recorrendo-se ao qui-quadrado de independência uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade ao frio nos pacientes com doença de Crohn ($n =$

14; $\approx 26,4\%$), comparativamente aos pacientes do grupo controle ($n = 1$; $\approx 1,9\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss (pior mão) depende do grupo ($\chi^2(1) = 13,773$; $p < 0,001$; e $N = 53$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

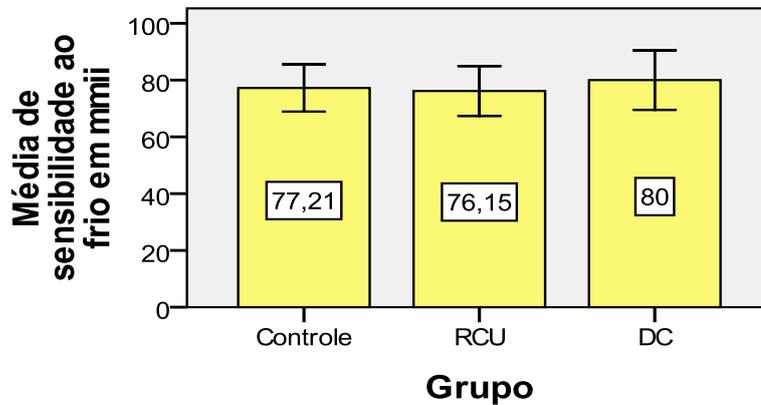
Gráfico 4 . Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmss nos grupos Controle e DC



c) Resultado do Teste Quantitativo Sensitivo para frio de membros inferiores em pacientes Controle, RCU e DC

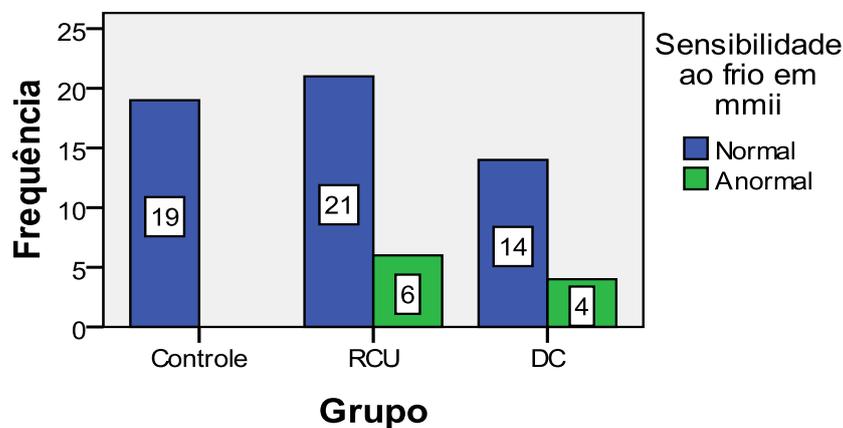
Observou-se, recorrendo-se a ANOVA *one-way* que não houve um efeito estatisticamente significativo quanto aos percentis (limiares) de sensibilidade ao frio em mmii quando se comparou os grupos controle, RCU e DC [$F(2,61) = 0,194$; $p = 0,824$]. Em anexo, apresentam-se os outputs da estatística descritiva e inferencial.

Gráfico 5. Média dos percentis de QST para frio em mmii nos diversos grupos



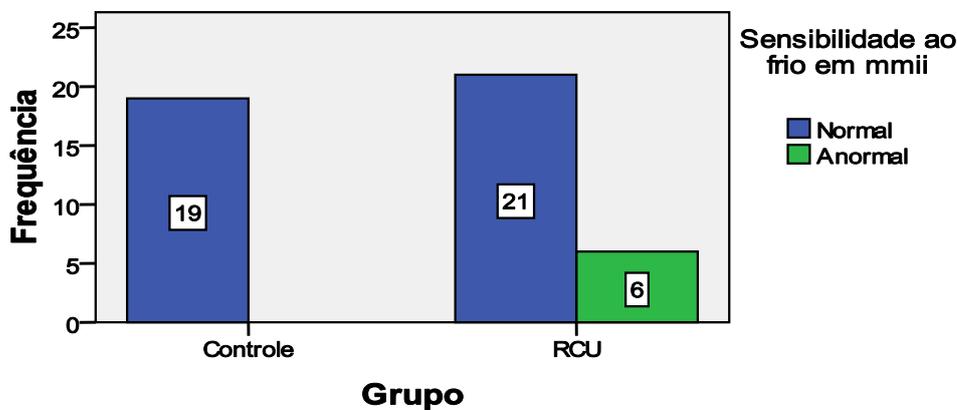
Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade ao frio em mmii nos pacientes com retrocolite ulcerativa ($n = 6$; $\approx 9,4\%$) e com a doença de Crohn ($n = 4$; $\approx 6,3\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0$; 0%). Contudo, a análise estatística inferencial permitiu afirmar que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmii é independente dos grupos (controle, RCU e DC) ($\chi^2_{(2)} = 5,004$; $p = 0,106$; e $N = 64$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste. Note-se que se usaram os resultados do teste exato, que são consonantes com a Simulação de Monte-Carlo, uma vez que as condições de aproximação da distribuição do teste à distribuição do qui-quadrado não se verificaram.

Gráfico 6. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmii nos diversos grupos



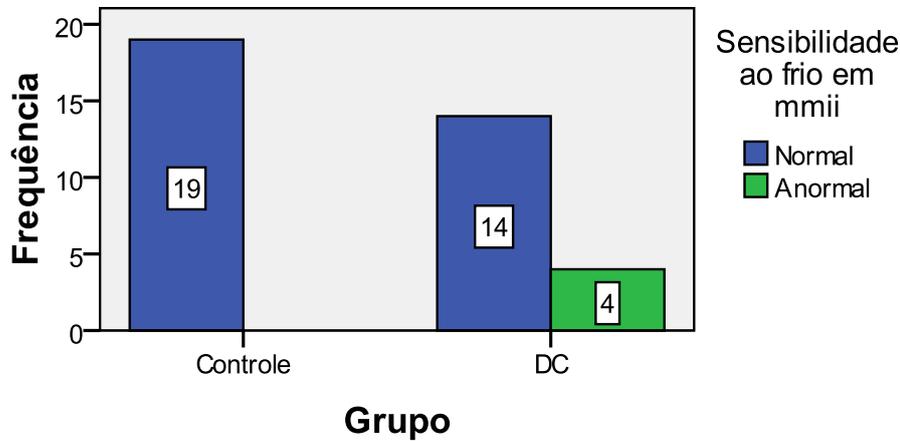
Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade ao frio em mmii nos pacientes com retrocolite ulcerativa ($n = 6$; $\approx 13,04\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0$; $\approx 0\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmss (pior mão) depende do grupo ($p = 0,034$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

Gráfico 7. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmii nos grupos Controle e RCU



Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade ao frio em mmii nos pacientes com doença de Crohn ($n = 4$; $\approx 11,7\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0$; $\approx 0\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmii (pior pé) depende do grupo ($p = 0,046$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

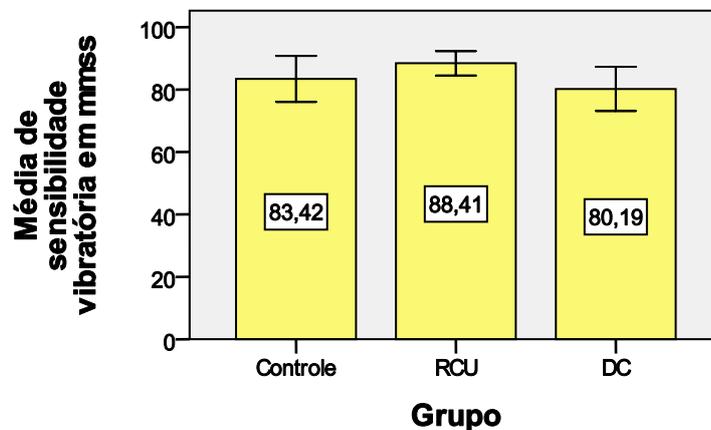
Gráfico 8. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para frio em mmii nos grupos Controle e DC



d) Resultado do QST para vibração de membros superiores em pacientes Controle, RCU e DC

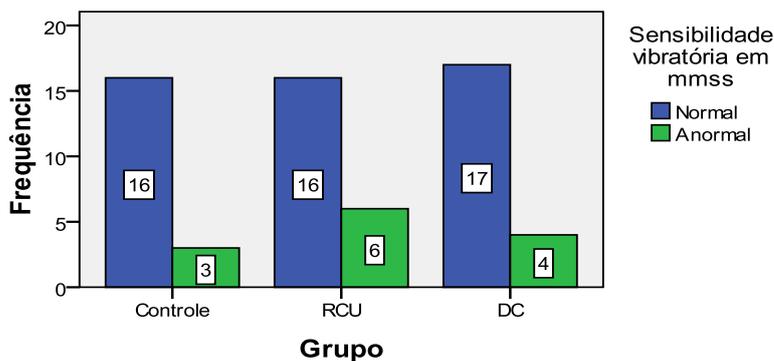
1 Observou-se recorrendo-se a ANOVA *one-way* que o grupo controle, RCU e DC não teve um efeito estatisticamente significativo sobre os percentis (limiar perceptível) de sensibilidade vibratória em mmss (pior mão) [$F_w(2,35) = 2,489$; $p = 0,098$]. Em anexo, apresentam-se os outputs da estatística descritiva e inferencial.

Gráfico 9. Média dos percentis de QST para vibração em mmss nos diversos grupos



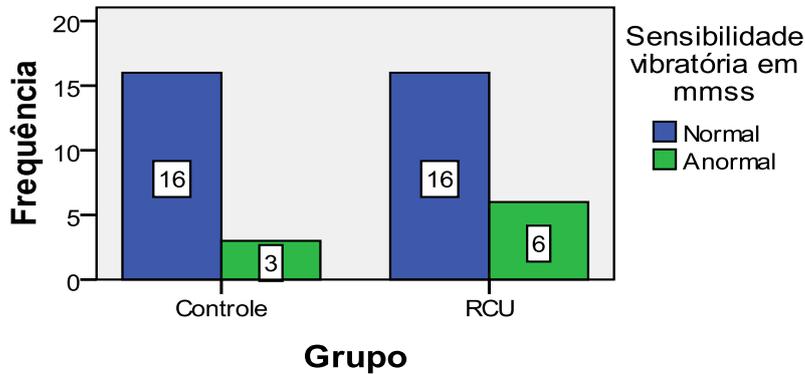
Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade vibratória nos pacientes com retocolite ulcerativa ($n = 6$; $\approx 9,7\%$) e com doença de Crohn ($n = 4$; $\approx 6,5\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 3$; $4,8\%$). Contudo, a análise estatística inferencial permitiu afirmar que o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmss (pior mão) é independente do grupo ($\chi^2_{(2)} = 0,882$; $p = 0,731$; e $N = 62$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste. Note-se que se usou os resultados do teste exato, que são consonantes com a Simulação de Monte-Carlo, uma vez que as condições de aproximação da distribuição do teste à distribuição do qui-quadrado não se verificaram.

Gráfico 10. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmss nos diversos grupos



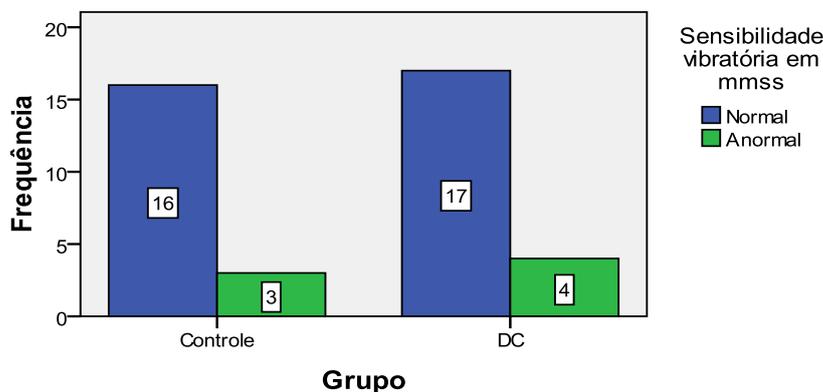
Não se observou diferença na prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade vibratória entre pacientes com retocolite ulcerativa ($n = 6$; $\approx 14,6\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 3$; $\approx 7,3\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmss (pior mão) independe do grupo ($p = 0,466$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

Gráfico 11. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmss nos grupos Controle e RCU



Não se observou diferença na prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade vibratória entre pacientes com doença de Crohn ($n = 4$; $\approx 10\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 3$; $\approx 7,5\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmss (pior mão) independe do grupo ($p = 1,00$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

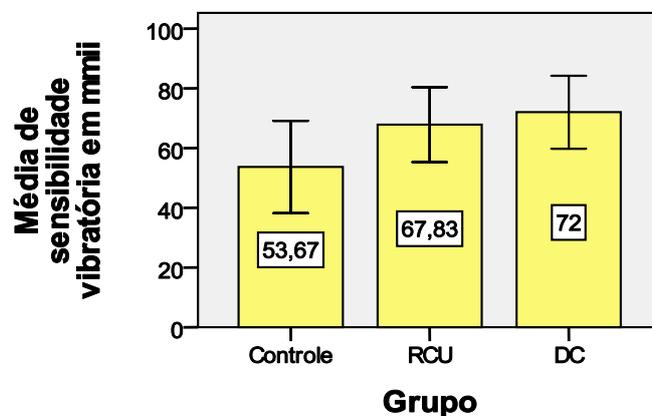
Gráfico 12. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmss nos grupos Controle e DC



e) Resultado do Teste Quantitativo Sensitivo para vibração de membros inferiores em pacientes Controle, RCU e DC

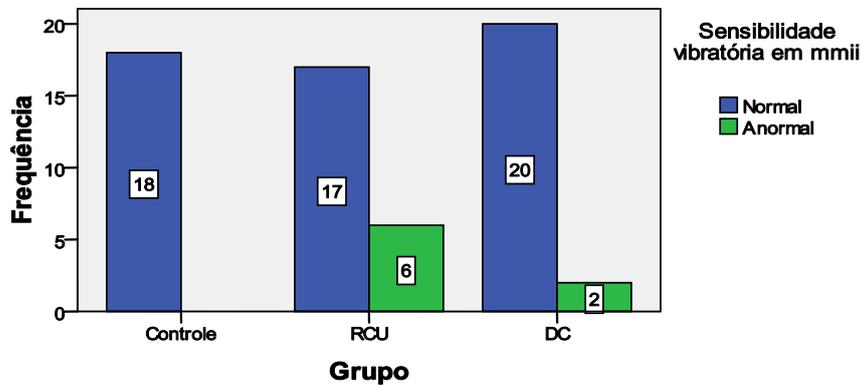
Observou-se que o grupo não teve um efeito estatisticamente significativo sobre o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmii (pior pé) [$F(2,60) = 2,107$; $p = 0,130$]. Em anexo, apresentam-se os outputs da estatística descritiva e inferencial.

Gráfico 13. Média dos percentis de QST para vibração em mmi nos diversos grupos



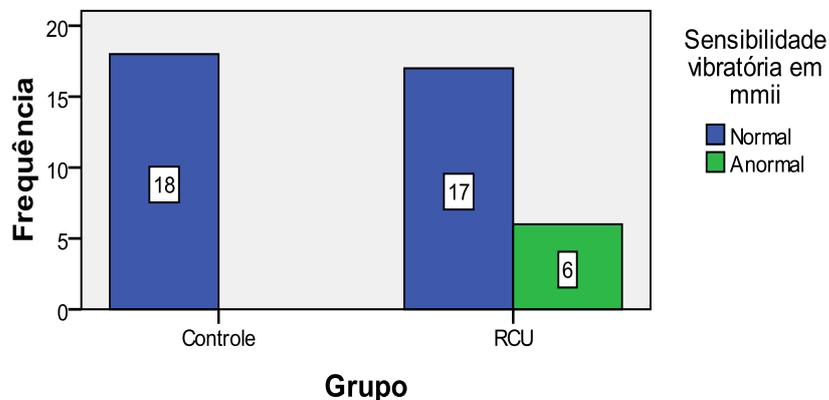
Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade vibratória nos pacientes com retrocolite ulcerativa ($n = 6$; $\approx 9,5\%$) e com a doença de Crohn ($n = 2$; $\approx 3,2\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0$; 0%). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmii (pior pé) é dependente do grupo ($\chi^2_{(2)} = 6,595$; $p = 0,033$; e $N = 63$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste. Note-se que se usou os resultados do teste exato, que são consonantes com a Simulação de Monte-Carlo, uma vez que as condições de aproximação da distribuição do teste à distribuição do qui-quadrado não se verificaram.

Gráfico 14. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmii nos diversos grupos



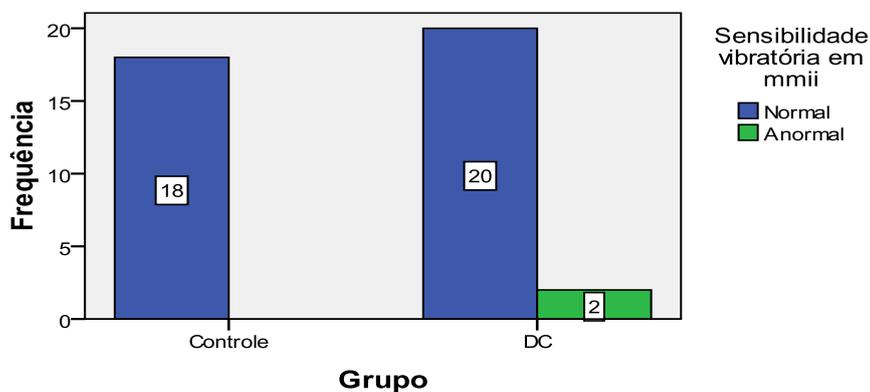
Observou-se uma maior prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade vibratória nos pacientes com retrocolite ulcerativa ($n = 6$; $\approx 14,6\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0$; $\approx 0\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade ao frio em mmii (pior pé) depende do grupo ($p = 0,027$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

Gráfico 15. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmii nos grupos Controle e RCU



Não se observou diferença na prevalência de anormalidade no teste de sensibilidade vibratória em mmii entre pacientes com doença de Crohn ($n=2 \approx 5\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0; \approx 0\%$). A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que o limiar perceptível de sensibilidade vibratória em mmii (pior pé) independe do grupo ($p = 0,492$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

Gráfico 16. Frequência de pacientes com valores normais/anormais no QST para vibração em mmii nos grupos Controle e DC



f) Avaliação da neuropatia periférica somática

- Em relação ao QST para vibração:

A avaliação dos resultados demonstrou que não houve diferença significativamente importante quando se comparou os testes de vibração dos membros superiores (mmss) pelo QST entre os três grupos; RCU, DC e controle. Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa quando o grupo controle foi comparado isoladamente a RCU ou DC, em relação a vibração em mmss. Quando se comparou, os testes realizados em membros inferiores (mmii), houve diferença estatisticamente significativa quando os três grupos (RCU, DC e controle) foram avaliados juntos ($p = 0,033$) ou quando o grupo RCU foi comparado ao controle ($p = 0,027$).

- Em relação ao QST para frio:

Quando avaliamos os resultados do teste de sensibilidade ao frio em membros superiores (mmss) entre os grupos RCU, DC e controle observou-se que há diferença significativa entre eles ($p = 0,001$). Entre os grupos RCU e controle, a diferença também é significativa ($p = 0,026$), assim como entre DC e controle ($p < 0,001$). Em relação a membros inferiores (mmii), não há diferença significativa entre os três grupos, quando avaliados juntos, mas a diferença é significativa quando RCU é comparado a controle ($p = 0,034$) e DC a controle ($p = 0,046$).

g) Descrição dos pacientes RCU

- Em relação a QST X ENG:

Dos 29 pacientes investigados com RCU, 23 realizaram eletroneuromiografia (ENMG). Desses, nove tiveram resultados anormais e 13 resultados normais.

Dos 29 pacientes portadores de RCU que realizaram QST, 15 tiveram resultados anormais, isto é pelo menos um teste QST anormal (vibração e/ou frio) e 14 tiveram todos os testes QST com resultados normais.

Quando avaliamos os resultados dos testes de ENMG e os testes de QST para vibração temos que; dos nove pacientes com ENMG anormal, dois tinham QST para vibração anormal (ENMG e QST anormais em mmss) e sete QST normais; dos 10 pacientes com QST para vibração anormal (em mmss e mmii), dois tinham alteração a ENMG (em mmss e QST de mmss anormais) e oito com ENMG normais. Um paciente com QST em mmii anormal, não havia realizado ENG. Um paciente tinha quadro compatível com neuropatia de fibras finas com QST para vibração anormal.

Em relação a sensibilidade ao frio, dos 8 pacientes com QST em mmss anormais, dois tinham ENMG anormais, quatro normais e dois não haviam realizado ENMG. Quando avaliamos mmii, vemos que dos cinco pacientes com QST anormal, quatro tinham ENMG normal e um anormal.

Ao todo dos 14 pacientes com ENG normal, nove tinham QST (vibração e frio) anormais.

Tabela 3. Pacientes portadores de RCU e resultados de exames ENG e QST

	ENG	QST
Anormal	9	15
Normal	14	14
Total	23	29

Fonte: Autoria própria

Tabela 4. Pacientes portadores de RCU e comparação ENG e QST para vibração

ENG anormal (9)	
QST anormal	QST normal
2	7

Fonte: Autoria própria

Tabela 5. Pacientes portadores de RCU e comparação QST para vibração e ENG

QST anormal (10)	
ENG anormal	ENMG normal
2	8

Fonte: Autoria própria

Tabela 6. Pacientes portadores de RCU e comparação QST para frio em mmss e ENMG

QST anormal mmss (8)	
ENG anormal	ENG normal
2	4

Fonte: Autoria própria

Tabela 7. Pacientes portadores de RCU e comparação QST para frio em mmii e ENMG

QST anormal mmii (6)	
ENG anormal	ENG normal
1	4

Fonte: Autoria própria

h) Descrição dos Pacientes DC

- Em relação a QST X ENG

Dos 30 pacientes investigados com DC, 26 realizaram eletroneuromiografia (ENMG). Desses, 10 tiveram resultados anormais e 16 resultados normais.

Dos 30 pacientes portadores de DC que realizaram QST, 20 tiveram pelo menos um teste do QST anormal e 10 com todos os testes realizados normais.

Ao avaliarmos os resultados dos testes de ENMG e os testes de QST para vibração temos que; dos 10 pacientes com ENMG anormal, dois tinham QST para vibração anormal (neste caso em mmss) e oito com testes normais. Dos seis pacientes com QST para vibração em mmss anormais, dois tinham alteração a ENMG (síndrome do túnel do carpo e polineuropatia sensitivo motora transitória assintomática). Dois pacientes com QST para vibração em mmii anormais tinham ENMG normais. Quatro pacientes apresentavam clínica sugestiva de neuropatia de fibras fina (clínica e ENMG compatível), destes, dois tinham QST para sensibilidade ao frio anormais (um com dois testes anormais) e um paciente com dois testes de QST para vibração anormais.

Em relação a sensibilidade ao frio , dos 14 pacientes com QST em mmss anormais, oito apresentavam ENMG normal, quatro apresentavam resultados anormais e dois não realizaram o exame. Quatro pacientes apresentavam mais de um resultado anormal no QST. Em relação aos mmii, dos quatro pacientes com QST anormais, dois tinham resultados de ENMG normais e dois não haviam realizado este exame. Um paciente tinha mais de um resultado de QST anormal.

Ao todo dos 16 pacientes com ENG normal, 12 tinham teste de QST (vibração e frio) com resultados anormais.

Tabela 8. Pacientes portadores de DC e resultados de exames ENG e QST

	ENMG	QST
Anormal	10	20
Normal	16	10
Total	26	30

Fonte: Autoria própria

Tabela 9 . Pacientes portadores de DC e comparação ENMG e QST para vibração em mmss

ENG anormal (11)	
QST anormal	QST normal
2	9

Fonte: Autoria própria

Tabela 10. Pacientes portadores de DC e comparação QST para vibração em mmss e ENMG

QST anormal (6)	
ENG anormal	ENG normal
2	4

Fonte: Autoria própria

Tabela 11. Pacientes portadores de DC e comparação ENG e QST para sensibilidade ao frio em mmss

QST anormal mmss (14)	
ENMG anormal	ENMG normal
4	8

Fonte: Autoria própria

Tabela 12. Pacientes portadores de DC e comparação QST para sensibilidade ao frio em mmii e ENG

QST anormal mmii (4)	
ENG anormal	ENG normal
2	0

Fonte: Autoria própria

i) Descrição dos pacientes controles

Quatro paciente tiveram resultados em testes do QST alterados, sendo três em testes de vibração em mmss. Dois destes pacientes eram bastante jovens sem nenhum relato de doença metabólica ou neuropatias. Um deste paciente, teve dois testes QST para vibração em ambas mãos alterados. Um paciente controle teve alteração em QST de sensibilidade ao frio em mmss. Nenhum paciente realizou ENMG.

4.2 Protocolo II

Questionário de queixas sensitivas

Dos 27 pacientes portadores de RCU, 14, isto é, 51,8% referiram queixas sensitivas ao momento da avaliação, sendo dormência em dedos das mãos e pés, as mais comuns, relatadas por 10 pacientes (71,4% do total de pacientes com queixas). Queixas de queimação em extremidades foram relatadas por três pacientes (11,1 % do total de pacientes RCU) e “impaciência” nas pernas a noite (síndrome das pernas inquietas?) por dois pacientes (7,1%). Queixas de tonturas foram referidas por cinco pacientes (não foram consideradas queixas sensitivas e sim autonômicas), desses dois tinham alteração em teste de enrugamento cutâneo. Dos 14 pacientes com queixas sensitivas oito (57,1%) tiveram alteração no teste de enrugamento cutâneo.

Dos 24 pacientes portadores de DC, 12 (50%) apresentavam queixas sensitivas, desses todos (100% do total de pacientes co queixas) relatavam queixas de dormência ou formigamento em dedos de mãos e/ou pés. Um paciente relatava dor em mãos se movimento persistente e formigamento em face lateral coxa direita, sendo diagnosticado com meralgia parestésica. Um paciente relatava que pernas “fervilhavam” a noite (síndrome das pernas inquietas?). Um paciente relatava sensação de “choque” nos dedos das mãos ao “tamborilar”

uma mesa, concomitante ao uso de talidomida. Um paciente relatava diminuição da coordenação motora em mão esquerda, um paciente relatava diminuição da acuidade auditiva e um paciente tinha queixa de tontura, este com alteração em teste de enrugamento cutâneo. Dos 12 pacientes com queixas sensitivas, três (25%) tinham alteração em teste de enrugamento cutâneo.

Os pacientes DC e RCU foram investigados em relação a crise intestinal e observou-se queixas de dores abdominal, diarréia, tenesmo, sangue nas fezes e ainda queimação em epigastro.

Os pacientes-controle foram indagados para confirmar a ausência de queixas sensitivas e doenças metabólicas diagnosticadas como alterações em exames de glicemia e função tireoideana.

Tabela 13. Comparação da presença de queixas sensitivas entre pacientes com RCU e DC

Queixas sensitivas relatadas			
	SIM	NÃO	Total
RCU	14	13	27
DC	12	12	24

Fonte: Autoria própria

4.3 Protocolo III

Teste de enrugamento cutâneo

a) Características demográficas e laboratoriais

Vinte e sete pacientes portadores de RCU foram avaliados, sendo 17 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com idade média de $46,7 \pm 3,2$ anos e tempo médio do início dos sintomas de 9,2 anos. Todos 27 pacientes realizaram exames de glicemia de jejum e função tireoideana, um tinha alteração de tireóide e sete alterações em testes de glicemia. Quatorze pacientes não tinham resultado de dosagem de vitamina B12. Dos 13 pacientes que realizaram este exame, dois tinham vitamina $B_{12} \leq 200$.

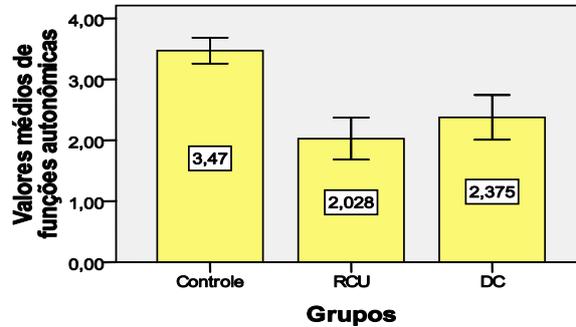
Foram avaliados 24 pacientes portadores de DC, sendo 14 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com idade média de $46,2 \pm 2,3$ anos. O tempo médio do início dos sintomas da doença foi de 9,5 anos. Todos pacientes realizaram exames de glicemia de jejum e função tireoideana. Dois pacientes apresentavam alteração em exames de tireóide e dois apresentavam alteração em teste de glicemia de jejum. Dos 24 pacientes, dois não tinham resultado da dosagem de vitamina B12 e seis tinham vitamina B12 ≤ 200 . Excetuando-se os pacientes que tinham alterações em exames de tireóide, glicemia e vitamina B12 < 200 ou que faltava este exame no prontuário, temos 4 pacientes com teste do enrugamento anormal e nove com teste normal.

Dos 25 pacientes controle, 14 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade média foi de $40,9 \pm 3,6$ anos. Não houve relato de alteração de testes de glicemia, doença de tireóide ou hipovitaminose. Não faziam uso de qualquer medicação relacionada a estas patologias.

b) Resultado do teste de enrugamento cutâneo

Observou-se que o efeito do grupo sobre os valores médios do resultado do teste de enrugamento cutâneo (funções de fibras autonômicas) foi estatisticamente significativo e de elevada dimensão [$F(2,73) = 24,261$; $p < 0,001$; $np^2 = 0,399$; potência $> 99\%$]. Os pacientes com retocolite ulcerativa ($\bar{x} = 2,028$; $s = 0,872$; $n = 27$) apresentaram os menores valores médios de funções autonômicas, seguido dos pacientes com a doença de Crohn ($\bar{x} = 2,38$; $s = 0,869$; $n = 24$) e dos pacientes do grupo de controle ($\bar{x} = 3,47$; $s = 0,517$; $n = 25$). De acordo com o teste *post-hoc* HSD de Tukey, as diferenças estatisticamente significativas ocorreram entre o grupo de controle e o grupo RCU (I.C. a 95%] 0,93; 1,96 [; $p < 0,001$) e entre o grupo de controle e o grupo DC (I.C. a 95%] 0,57; 1,62 [; $P < 0,001$). Em anexo, apresentam-se os outputs da estatística descritiva e inferencial.

Gráfico 17. Valores médios dos resultados do teste de enrugamento cutâneo a água (funções de fibras autonômicas) nos diversos grupos



Observou-se uma maior prevalência de anormalidade nos testes de funções de fibras nervosas autonômicas nos pacientes com retocolite ulcerativa ($n = 13$; $\approx 17,1\%$) e com a doença de Crohn ($n = 10$; $\approx 13,2\%$), comparativamente aos pacientes do grupo de controle ($n = 0$; 0%). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que os valores médios do TEC (funções de fibras nervosas autonômicas) dependem do grupo ($\chi^2_{(2)} = 16,420$; $p < 0,001$; e $N = 76$). Em anexo, apresentam-se os outputs do SPSS para o teste.

Gráfico 18. Valores médios categorizados dos resultados do teste de enrugamento cutâneo a água (funções de fibras autonômicas) nos diversos grupos

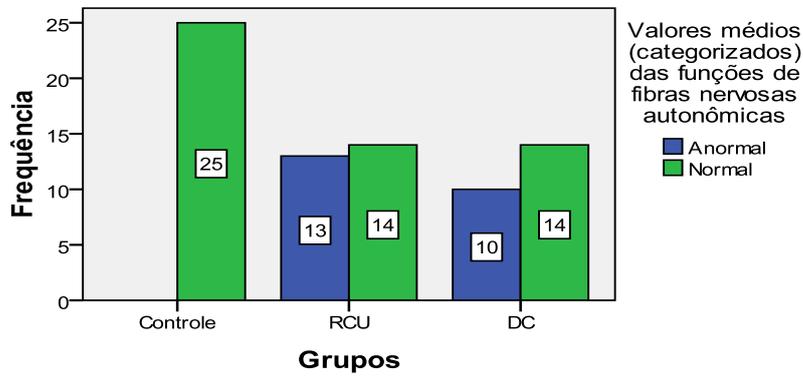


Tabela 14. Comparação do resultado do teste de enrugamento cutâneo (TEC) nos pacientes com queixas sensitivas portadores de RCU e DC.

Pacientes com queixas sensitivas			
	TEC Normal	TEC Anormal	Total
RCU	6	8	14
DC	9	3	12

Fonte: Autoria própria

Tabela 15. Achados demográficos e laboratoriais e resultados do TEC em pacientes portadores de RCU, DC e sujeitos-controles que realizaram teste de enrugamento cutâneo (TEC)

		RCU	DC	Controle
Fatores demográficos				
Número de pacientes		27	24	25
Proporção mulher/homem		17/10	14/10	14/11
Idade média em anos		46,7±3,2	46,2 ±2,3	40,9±3,6
Tempo do início dos sintomas (anos)		9,2	9,5	-
Achados laboratoriais				
Alteração de tireoide		3,7%	8,3%	
Alteração em glicemia		25,9%	4,1%	
Vitamina B12 < 200pc/ml		15,4%	27,3%	
ENMG anormal		30,0%	41,2%	
TEC anormal		48,1%	41,7%	

Fonte: Autoria própria

Tabela 16. Pacientes RCU, DC e sujeitos-controle que não tiveram alteração em teste de glicemia, tireóide e vitamina B12 ou faltaram estes exames no prontuário, comparando teste de enrugamento cutâneo (TEC)

	TEC normal	TEC anormal	Total
RCU	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
DC	11 (73,5%)	4 (26,6%)	15
Controle	25	0	25

Fonte: Autoria própria

- Em relação aos pacientes RCU:

Através da análise de regressão linear verifica-se que a variável dependente (resultado anormal do exame do teste de enrugamento cutâneo em pacientes RCU) é explicada pelas variáveis independentes (crise intestinal no momento do exame e queixa sensitiva no momento do exame) em 27,4% do modelo, o restante 72,6% são explicadas por outras variáveis, como apresentada na Tabela 28 a seguir.

Através da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que o modelo mostra-se globalmente significativo, como apresentado nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17. Resultado do Modelo de análise de regressão linear

Modelo	R	R ²	R ² ajustado	Estimativa do erro quadrado	Mudanças Estatísticas					DW
					R ²	F Modificado	GL 1	GL 2	Teste F	
	0,524	0,274	0,244	0,380	0,274	9,251	2	49	0,000	1,945

a. Variáveis independente: crise, queixa

b. Variável dependente: Resultado

Tabela 18. Análise de Variância

Modelo		Soma dos Quadrados	GL	Desvio Padrão	F	Sig.
1	Regressão	2,672	2	1,336	9,251	,000 ^a
	Resíduos	7,078	49	0,144		
	Total	9,750	51			

a. Variáveis independentes: crise intestinal, queixas sensitivas

b. Variável dependente: Resultado

- Em relação aos pacientes DC:

Considerando a análise da variável dependente (resultado anormal do exame do teste de enrugamento cutâneo em pacientes DC) e as variáveis independentes (crise intestinal no momento do exame e queixas sensitivas no momento do exame), o modelo não se apresenta globalmente significativa.

5 DISCUSSÃO

Nos dias de hoje, tanto a DC como a RCU são consideradas doenças sistêmicas afetando praticamente “todas as esquinas do corpo” conforme editorial publicado no jornal *Gastroenterology* (LOFTUS, 2005).

Vários distúrbios neurológicos têm sido atribuídos a doença inflamatória intestinal (DII). No passado a associação entre as duas entidades era rara e considerada controversa. Na grande série retrospectiva de Lossos (LOSSOS *et al.*, 1995), dos 638 pacientes com DII acompanhados ao longo de 10 anos, 3% tinham envolvimento neurológico não relacionado a uma causa sistêmica ou iatrogênica definida, iniciado em 74% dos casos com 5,7 anos do diagnóstico da doença (0,7 a 12 anos). A manifestação neurológica mais comum foi o distúrbio do nervo periférico o qual ocorreu em 31% dos pacientes, sendo todos estes pacientes portadores de RCU. Não fica claro, entretanto neste estudo, o grau de profundidade da avaliação neurológica desses pacientes, vistos que as afecções do sistema nervoso periférico são comumente pouco diagnosticadas, sendo as queixas sensitivas por vezes leves, vagas, frequentemente confundidas com manifestações reumatológicas ou com sintomas conversivos. Em um segundo estudo retrospectivo, foram avaliados pacientes com polineuropatia e também doença inflamatória intestinal e após afastarem outras causas de neuropatia, encontraram um total de 33 pacientes, dentre estes 15 tinham RCU e 18, DC. A forma de neuropatia sensitiva pura foi a mais comum (GONDIM *et al.*, 2005).

Excetuando-se pelo resumo publicado por Caespi *et al.*, até o estudo iniciado em 2004, conhecido pelo acrônimo de “NEURODII” (Estudo das complicações neurológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal) não havia uma pesquisa prospectiva em maior escala, com o objetivo de estabelecer a real prevalência das desordens neurológicas, dentre estas as dos nervos periféricos.

No nosso estudo foi encontrado que pacientes portadores de RCU tiveram diferenças estatisticamente significante em exames de QST para sensibilidade vibratória em mmii quando comparados com controles ou quando os três grupos foram avaliados juntos (RCU, DC e Controle), diferentemente dos resultados em mmss. Na avaliação do QST para frio em mmss e mmii, houve diferença significativa nos resultados, quando pacientes RCU e DC foram comparados isoladamente a pacientes controle, revelando aqueles piores resultados na avaliação de limiares de sensibilidades.

Discutiremos agora, a possível localização das anormalidades detectadas no teste de quantificação sensitiva (QST).

5.1 Teste do QST

Os resultados da avaliação do QST revelam que um maior número de pacientes portadores de DC e RCU apresentaram alteração a sensibilidade ao frio e vibração que pacientes-controle.

As alterações por nós observadas no QST indicam a possibilidade de diversas causas:

- evento factício
- causas psicogênicas
- alteração a nível de córtex parietal
- alteração a nível de medula espinhal isto é, com comprometimento de via espinotalâmica lateral ou cordonal posterior (funículo grácil e cuneiforme)
- alteração a nível de raiz medular posterior
- alteração a nível de gânglio de raiz dorsal
- alteração a nível de nervo periférico
- alteração a nível de fibras finas e receptores cutâneos distais

O teste de QST é um teste psicofísico e depende da cooperação e da atenção do sujeito. Os sujeitos encontravam-se tranquilos, dispostos a realização do mesmo. Não acreditamos na possibilidade das respostas terem sido simuladas pelos investigados devido a não trazer qualquer benefício para o paciente, haja visto terem sido informados da natureza de pesquisa clínica do teste. Os pacientes mostravam-se interessados na investigação de sua patologia, na esperança de afastar outras complicações advindas delas. Pensamos que o preciosismo da informação dada por alguns sujeitos-controle podem na realidade terem simulados resultados falso-positivos em teste de limiar de vibração em membros superiores. Pelo menos dois desses pacientes-controle com resultados de exames do teste de vibração em membros superiores anormais, eram bastante jovens, sadios, sem padecerem de qualquer doença metabólica ou reumatológica e, portanto, com resultado anormal não compreensível do ponto de vista clínico.

Dos pacientes avaliados, não temos relato de nenhum com comprometimento do SNC por acidentes vasculares encefálicos, processos expansivos ou alterações em exame de

imagem realizado. Uma paciente portadora de RCU, de 26 anos fazia uso de fenobarbital por ter apresentado alguns episódios de crises epiléticas.

Comprometimento da medula espinhal afetando o trato espinotalâmico lateral pode ocorrer em processos expansivos intramedulares ou na seringomielia. Como nessa via ascendente (trato espinotalâmico lateral) os seguimentos superiores do corpo são representados medialmente, a lesão pode provocar inicialmente perda sensitiva relacionada aos membros superiores, preservando os membros inferiores. Nessa patologia, pode-se observar um quadro clínico interessante de perda de sensibilidade térmica e dolorosa de forma seletiva. Pacientes afetados podem manusear painéis quentes ou sofrer traumatismo sem apresentarem dor.

Nenhum paciente avaliado revelou queixa espontânea e/ou quando questionado, de perda de sensibilidade térmica ou dolorosa, apesar da grande quantidade de queixas sensitivas positivas (parestésias, queimação)

Lesões do funículo posterior da medula espinhal, por onde ascende os fascículos grácil e cuneiforme provocam a perda da propriocepção consciente e/ou sensibilidade vibratória. Nesses casos, o paciente ao fechar os olhos desequilibra-se por perda da noção da sua posição no espaço e pode cair (sinal de Romberg). Duas patologias que afetam o funículo posterior são a *tabes dorsalis*, evolução da sífilis (lues) para a forma terciária com comprometimento do sistema nervoso central e a ataxia de Friedreich. A primeira condição, nos dias de hoje após a comercialização da penicilina a partir da década de 40 do século XX é extremamente rara e testes sorológicos como o VDRL estão facilmente disponíveis. Dos pacientes que realizaram VDRL, um paciente de 83 anos, portador de RCU, diabético com antecedente de etilismo teve o teste positivo. Esse paciente tinha hipoestesia na região do nervo mediano ao exame neurológico e a eletroneuromiografia (ENMG) revelou-se compatível com síndrome do túnel do carpo (STC) bilateral leve. Não havia sinais de anormalidades da propriocepção ou sensibilidade vibratória. O exame de imagem do SNC foi normal. Este paciente tinha teste de fator anti-nuclear (FAN) positivo e fator reumatóide (FR) negativo. Seria então o resultado do VDRL falso-positivo por reação cruzada? Temos conhecimento destes achados em doenças autoimunes. Outra paciente portadora de DC teve VDRL positivo. Não relatou queixas neurológicas, não tinha alteração ao exame neurológico ou ENM. Os testes de FAN e FR foram negativos. Um paciente que faleceu teve mielopatia durante uso de talidomida.

A ataxia de Friedreich é uma condição hereditária, ligada ao cromossomo 9, afetando várias pessoas da mesma família. Os sintomas se iniciam na infância ou nos primeiros anos da

adolescência, caracterizando-se por alteração em equilíbrio, coordenação e disartria (dificuldade articulatória). Nenhum paciente avaliado tinha quadro sugestivo.

Comprometimento de raízes nervosas e plexos (gânglios) levam a quadros respectivos de radiculopatia e plexopatia (ganglionopatia). Um exemplo clássico de radiculopatia é a compressão radicular por uma hérnia discal, levando a clínica de dor radicular, perda de força muscular, alterações sensitivas, reflexos tendinosos em graus variáveis. Um paciente portador de DC foi operado de espondilolistese e permanecia assintomático. Um exemplo de ganglionopatia genética é a neuralgia amiotrófica braquial idiopática, em que há dor inicial intensa na região de ombro seguida de perda de força muscular e atrofia muscular. Não havia qualquer paciente com clínica que se assemelhasse.

Em relação ao comprometimento de fibras nervosas finas do gânglio dorsal, foi publicado por Gorson *et al.* (2008) um artigo de revisão que descrevia sua clínica singular; a dor sendo neuropática, de padrão simétrico, com envolvimento precoce de face, tronco e membros proximais, geralmente iniciando-se por membros superiores e progredindo para inferiores. Diferia da neuropatia de fibras finas por esta se apresentar como “queimação em pés” e da clássica manifestação de fibras grossas da ganglionopatia sensitiva. A biópsia de pele revelou diminuição da densidade de fibras, igual ou superior em coxa que panturrilha, em 14 de 17 pacientes. Potenciais distúrbios do metabolismo da glicose e doenças auto-imune com síndrome de Sjögren foi detectado na metade dos pacientes e a desordem na maioria das vezes foi refratária ao tratamento (GORSON *et al.*, 2008). Nossos pacientes como citado, apresentavam mais clínica de dormência em extremidades superiores e inferiores. Um paciente RCU relatava comprometimento em face.

O comprometimento do nervo periférico pode ocorrer na forma de:

- mononeuropatia múltipla – quando dois ou mais nervos periféricos distintos são afetados. As principais causas são: hanseníase, vasculites sistêmicas ou isoladas do sistema nervoso periférico, diabetes melito, doenças do colágeno, sarcoidose e idiopática
- neuropatia focal periférica – quando somente um nervo é atingido. Um exemplo comum é a síndrome do túnel do carpo, em que ocorre a compressão do nervo mediano ao nível do punho.
- polineuropatias sensitivas e/ou motoras - em que há envolvimento simétrico, sensitivo e/ou motor , atingindo principalmente os membros inferiores e posteriormente os superiores (comprometimento sensitivo em “botas” e “luvas”). Muitas neuropatias hereditárias e adquiridas se incluem nesta categoria.

Os sintomas de uma neuropatia podem ser predominantemente motor ou sensitivo. A alteração da função sensitiva pode decorrer do bloqueio de condução do impulso nervoso (como na desmielinização) e perda de fibras nervosas. Os pacientes portadores de DII foram em boa parte investigados quanto a doenças metabólicas mais comuns e do colágeno. Seis pacientes RCU (26% dos pacientes que realizaram este exame) tinham ENMG sugestiva de síndrome do túnel do carpo, desses cinco eram mulheres e cinco tinham clínica de hipoestesia em distribuição do nervo mediano (um não apresentava alteração ao exame neurológico). Três pacientes DC que realizaram ENMG (11,5% do total) tinham exame sugestivo de síndrome do túnel do carpo.

Como citado, os testes eletrofisiológicos convencionais como a eletroneuromiografia (ENMG) detectam afecções de fibras nervosas de grosso calibre, isto é com diâmetros em torno de 20 μm , como as fibras envolvidas na sensibilidade vibratória. Fibras mais finas como aquelas que conduzem impulsos relacionados à sensibilidade ao frio ou do sistema nervoso autônomo não são eficientemente avaliadas pela ENMG.

O nosso estudo revelou que os pacientes portadores de DII, apresentavam mais anormalidades em testes que avaliavam fibras finas, isto é, o teste do QST para o frio em membros superiores e inferiores revelou resultados anormais de forma significativa quando os grupos RCU e DC foram comparados a pacientes controle. Dessa forma é fácil supor que pacientes com DII que tenham queixas sensitivas, seriam melhores avaliados pelo QST do que pela ENMG, com maior chance de resultados anormais. Ainda mais, pacientes RCU tem mais comprometimento de sistema nervoso periférico do que DC, como nossa pesquisa atestou (mais anormalidades em teste de QST para frio e vibração e TEC do que pacientes DC), validando estudos retrospectivo de Lossos *et al.* e pesquisa de Oliveira *et al.* citados anteriormente. Pacientes DC parecem desta forma, terem predomínio de comprometimento neurológico medular ou central. Nesta situação poderíamos esperar que pacientes DC tivessem proporcionalmente menos anormalidades em testes de QST e TEC que pacientes DC, como foi o achado da presente pesquisa.

Uremia e neuropatias desmielinizantes são exemplos de patologias que envolvem fibras relacionadas a vibração. Sabemos que nossos pacientes acompanhados regularmente no ambulatório não apresentavam uremia e com a exclusão de doenças metabólicas que se associam a neuropatias, a frequência de piores resultados permanece aumentadas em relação a pacientes-controle, nos testes que avaliaram QST para vibração em membros inferiores.

Em relação a pesquisa de alteração tireoideana como causadora de disfunção neuropática sabemos que a secreção do TSH é pulsátil e possui um ritmo circadiano com os

pulsos de secreção ocorrendo entre 22h e 4h da madrugada, sendo seus níveis médios entre cerca de 1,3 e 1,4 mU/L.

Em pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo crônico e severo, o TSH pode permanecer alterado apesar da normalização dos níveis livres de hormônios tireoidianos. Nestas situações, que podem levar de dois meses até um ano após a normalização dos níveis hormonais de T3 e T4, a dosagem do TSH pode não indicar adequadamente o estado tireoidiano, hipo ou hipertireoidismo, em função da prévia supressão ou hipertrofia dos tireotrofos, respectivamente. A dosagem isolada de TSH pode ser inadequada em pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária. A dosagem de TSH pode estar baixa, normal ou mesmo elevada em pacientes com hipotireoidismo central.

Dessa forma, podemos enfatizar que, na grande maioria das vezes, mas nem sempre, um TSH alterado vai indicar hipotireoidismo, embora no nosso estudo, TSH elevado foi considerado como sugestivo de patologia metabólica.

5.2 Teste do enrugamento cutâneo a água

Lindgren *et al.* (1991) já relatava os achados de neuropatia autonômica em quase metade (46%, n=33) dos pacientes portadores de DC a despeito de avaliação dos nervos periféricos normais. A ocorrência de neuropatia autonômica não estava relacionada com a duração ou severidade da DC ou evidência bioquímica de inflamação ou malabsorção de vitaminas e oligoelementos. Conclui-se que a disfunção dos nervos autonômicos era uma manifestação frequente da DC. Estudo realizado posteriormente pelo mesmo autor (LINDGREN *et al.*, 1993) quando avaliou pacientes portadores de RCU encontrou em 35% dos pacientes, achados sugestivos de neuropatia autonômica. Interessante observar neste estudo que 36% dos pacientes com síndrome do cólon irritável (n=25), apresentavam evidência de neuropatia autonômica. Este achado estava em concordância com observações anteriores de outros investigadores. Pode-se também concluir que a disfunção autonômica era mais prevalente em pacientes portadores de DC sendo esta do tipo simpática. A neuropatia autonômica dos pacientes com RCU era na maior parte das vezes do tipo vagal (parassimpática). Estudos posteriores tiveram achados semelhantes.

Ganguli *et al.* (2007) analisou função autonômica, sintomas e parâmetros psicológicos em 15 pacientes portadores de RCU, 13 pacientes com DC e comparou com 28 controles para avaliar se pacientes RCU tinham maior atividade autonômica simpática basal. Submeteram-se a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, teste com metacolina para avaliar

responsividade pulmonar colinérgica e questionários avaliando a severidade da doença, ansiedade e depressão. Pacientes com RCU, mas não DC, tiveram maior atividade simpática absoluta e relativa que controles ($p = 0,04$ e $p = 0,02$). Isso não se deveu a ativação geral do sistema nervoso autônomo e era independente da severidade dos sintomas. Em pacientes RCU, perfil ansioso correlacionou-se fortemente com sintomas da doença ($p < 0,001$) e qualidade de vida ($p < 0,001$), ao passo que ansiedade situacional, não.

Outro estudo realizado por Ohlsson *et al.* (2007) demonstrou que a neuropatia simpática subclínica aparece cedo no curso da DC. Neste caso, 20 pacientes com média de idade de 40 anos portadores de DC de curta duração (média de 44 meses) foram inicialmente avaliados em relação aos reflexos autonômicos, incluindo *tilt test* (índice de aceleração e índice *brake*) e variação da frequência cardíaca a respiração profunda (índice expiração/inspiração). Os mesmos testes foram realizados em pacientes controle. Sete anos depois, os mesmos exames foram repetidos nos mesmos pacientes, e em adição foi avaliada a resposta vasoconstrictora ao resfriamento indireto através do *laser Doppler* (índice de vasoconstricção). O resultado demonstrou que não havia diferença na pressão arterial (PA) no repouso entre pacientes controle e DC, mas oito minutos após o *tilt test*, a pressão sistólica estava mais baixa em pacientes DC comparados com controles tanto na primeira avaliação ($p=0,016$) e sete anos após ($p = 0,042$). A alteração na pressão sistólica entre repouso e oito minutos após *tilt test* não era significativa na primeira avaliação, enquanto que alteração significativa em comparação a controles foi observada sete anos após ($p=0,028$). Isto indicando uma disfunção progressiva.

Devigili *et al.* (2008) identificou 67 pacientes portadores de NFF puras entre 124 com neuropatia sensitiva. Foi utilizado um novo diagnóstico “padrão-ouro” baseado na presença de pelo menos dois resultados anormais no exame clínico, QST ou biópsia de pele. O diagnóstico de NFF foi observado por achados anormais na clínica e em biópsia de pele em 43,3% dos pacientes, achados anormais em biópsia de pele e QST em 37,3% dos pacientes, achados anormais na clínica e em QST em 11,9% dos pacientes, ao passo que 7,5% tinham resultados anormais em todos os exames. Este trabalho demonstrou uma eficiência diagnóstica da biópsia de pele em 88,4% dos casos e do QST em 46,9%.

Interessante observar que quando se fez o questionário sobre queixas sensitivas, três pacientes com DII (dois com RCU e um com DC) apresentavam queixas de “impaciência” nas pernas ou que pernas “fervilhavam” a noite. O quadro sugere a síndrome das pernas inquietas, a qual se caracteriza por desconforto em mmii com sensação de “queimação” ou “formigamento” a noite, o qual leva a insônia, urgência em movimentação de pernas que dura

até 3 horas, piora com repouso e melhora com banho morno. Tem prevalência de 2,7% na população geral. Aventa-se possível associação com deficiência de vitamina B12, ácido fólico ou no aproveitamento de ferro pelo cérebro.

A síndrome das pernas inquietas foi encontrada em 14,2% dos pacientes RCU com queixas sensitivas, o que corresponde a 7,1% dos pacientes RCU (prevalência maior que população geral). Nos pacientes DC, a prevalência foi de 4%.

Tonturas foram referidas por cinco pacientes RCU (18,5% do total) e dois pacientes DC (8,3% do total). Foram consideradas queixas autonômicas e não sensitivas.

Dois pacientes DC faziam uso de drogas antiepilépticas, um fenobarbital e o outro difenilhidantoína. Este último paciente fazia também tratamento para hipotireoidismo e teve anormalidade ao TEC. Um paciente RCU usava fenobarbital. Das drogas antiepilépticas o topiramato é mais conhecido por causar neuropatia com sintomas de dormência em extremidades. Talidomida, droga sabidamente associada a neuropatia foi usada por três pacientes portadores de DC, sendo que um paciente ainda estava em uso e outro havia cessado há 1 semana. Nenhum destes pacientes teve TEC anormal. Nenhum paciente RCU fazia uso de talidomida.

Dos pacientes RCU, 48,1% tinham TEC anormal e 30% ENMG anormal, enquanto 41,7% dos pacientes DC tinham TEC anormal e 41,2% tinham ENMG anormal.

No nosso estudo podemos concluir que pacientes RCU tinham mais queixas autonômicas, e que relato de queixas sensitivas se relacionava mais fortemente a achados de teste de enrugamento anormal (57,1% dos pacientes RCU contra 25% dos pacientes DC).

Vale a pena ressaltar a correlação significativa, vista na análise de regressão, de queixas sensitivas e crise intestinal com resultado anormal do TEC em pacientes portadores de RCU (27,4% dos pacientes RCU).

Este dado pode reforçar o envolvimento de mediadores químicos, assim como tratos medulares, como por exemplo de Lissauer, composto predominantemente de fibras finas amielínicas com a aferência nociceptiva visceral. Leva-nos a supor que disfunções de tratos medulares são comuns em pacientes com DII e podem, estas disfunções, estarem associadas a queixas sensitivas, crises intestinais e sinais e sintomas autonômicos.

Apesar de reconhecermos o importante papel da ENMG na avaliação do sistema nervoso periférico, assim como em relação ao QST, o TEC parece ser mais indicado para avaliar queixas sensitivas em pacientes portadores de DII, principalmente se predomina sintomatologia de fibras finas.

Algumas considerações podem então ser tiradas da nossa pesquisa, dentre elas que os pacientes portadores de DII relatam diversas queixas sensitivas e/ou autonômicas, sendo que pacientes DC parecem ter uma sintomatologia mais rica, variada, com maior probabilidade de envolvimento de SNC em concordância com dados de literatura. Devemos valorizar queixas sensitivas em pacientes portadores de DII e não confundi-las com sintomas reumatológicos e/ou conversivos. Tonturas são queixas frequentes em pacientes portadores de DII, especialmente pacientes RCU.

Ainda mais, pacientes portadores de RCU tem mais comprometimento de sistema nervoso periférico do que DC, como nossa pesquisa atestou (mais anormalidades em teste de QST para frio e vibração e TEC do que pacientes DC), validando estudos anteriormente citados.

Devemos então enfatizar que manifestações extraintestinais são frequentes na DII e dentre estas, manifestações neurológicas as quais podem por vezes ser subdiagnosticadas e que neuropatia em pacientes com DII, muitas vezes não é complicação do tratamento e/ou associação a distúrbio tóxico/metabólico.

6 CONCLUSÕES

1. Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam várias alterações sensitivas e autonômicas;
2. QST é mais eficiente que ENMG para detectar anormalidades sensitivas em pacientes portadores de DII;
3. O TEC é bastante sensível na avaliação do sistema nervoso autônomo simpático em pacientes com DII;
4. DC pode ter mais envolvimento medular;
5. Pacientes portadores de RCU tem mais comprometimento periférico e de fibras finas que pacientes DC;
6. Doença inflamatória intestinal é por si causa de neuropatia sensitiva e autonômica.

7 COMENTÁRIO FINAL

Queixas e alterações sensitivas e autonômicas são frequentes em pacientes portadores de RCU e DC. Embora tenhamos na ENMG um recurso de extremo valor, podemos utilizar como complemento de avaliação desses pacientes, um teste simples como TEC para detectar sinais de comprometimento de fibras finas e/ou do sistema nervoso autônomo e quando disponível QST, sabendo ser seu uso eficaz, indolor e de rápida execução na avaliação de limiares sensitivos.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, C.; CHO, J.; Inflammatory bowel disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 361, p. 2066-2078, 2009.
- ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 1994.
- BARGEN, J. A.; NELSON, W. B. Extensive arterial e venous trombosis complicating ulcerative colitis. **Arch. Int. Med.**, v. 58, p.17-31, 1936.
- BARTRAM, C. I.; PRESTON, D. M.; LENNARD-JONES, J.E. The air-enema in acute colitis. **Gastrointest. Radiol.**, v. 8, p. 61-65, 1983.
- BERMEJO P. E.; BURGOS, A. Complicaciones neurológicas de La enfermedad inflamatoria intestinal. **Med. Clin. (Barc)**, v.130, p. 666-675, 2008.
- BLUMENKOPF, B. Neuropharmacology of the dorsal root entry zone. **Neurosurgery**, v.15, p. 900-903, 1984.
- BROWN, S.J.; MAYER, L. The immune response in inflammatory bowel disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v.102, p.2058-2069, 2007.
- BRUINING, D. H.; LOFTUS, E. V. Current and future diagnostic approaches: from serologies to imaging. **Curr. Gastroenterol. Rev.**, v. 9, Suppl. 6, p.489-496, 2007.
- CASE IV. Disponível em: <<http://www.wrmed.com>>. Acesso em: 17 out. 2010.
- COLOMBEL, J. F.; GRANDBASTIEN, B.; GOWER-ROSSEAU, C.; PLEGAT, S.; EVRARD, J. P.; DUPAS, J. L.; MODIGLIANI, R.; BÉLAÏCHE, J.; HOSTEIN, J.; HUGOT, J. P.; VAN KRUININGEN, H.; CORTOT, A. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. **Gastroenterol**, v. 111, p. 604, 1996
- CUTHBERT, A.P.; FISHER, S.A.; MIRZA, M.M.; KING, K.; HAMPE, J.; CROUCHER, P.J.; MASCHERETTI, S.; SANDERSON, J.; FORBES, A.; MANSFIELD, J.; SCHREIBER, S.; LEWIS, C.M.; MATHEW, C.G. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v.122, p. 867-874, 2002.
- DANZI, J. T. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. **Arch. Intern. Med.**, v. 148, p. 297, 1988.
- DYCK, P. J.; THOMAS, P. K. **Peripheral neuropathy**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- DEVIGILI, G.; TUGNOLI, V.; PENZA, P.; CAMOZZI, F.; LOMBARDI, R.; MELLI, G.; BROGLIO, L.; GRANIERI, E.; LAURIA, G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. **Brain**, v. 131, n. 7, p. 1912-1925, 2008.

ELSEHETY, A.; BERTORINI, T.E. Neurologic e neuropsychiatric complications of Crohn's disease. **South Med. J.**, v. 90, p. 606-610, 1997.

FARIA, L. C.; FERRARI, M. L. A.; CUNHA, A. S. Clinical characteristics of Crohn's disease in a reference center for bowel disease. **Gastroenterol. Endosc. Dig.**, v. 23, n. 4, p. 151-164, 2004.

FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterol. Rev.**, v. 115, Suppl. 1, p. 182-205, 1998.

FITZGERALD, M. The course and termination of primary afferent fibers. In: WALL, P. D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989. p. 46-62.

GONDIM, F. A. A.; BRANNAGAN III, T. H., SANDER, H. W.; CHIN, R. L.; LATOV, N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. **Brain**, v. 128, p. 867-879, 2005.

GONDIM, F. A. A.; TELES, B. C. V.; BRASIL, E. F.; OLIVEIRA, G. R.; AQUINO, P. S.; COSTA, A. M. C.; DE SOUZA, M. H. L. P.; BRAGA, L. L. B. C. Epidemiology of peripheral neuropathy (PN) in a cohort of patients with inflammatory bowel disease (IBD). **Neurology**, v. 68, p. A 409-409, 2007.

GORSON, K.C.; HERRMANN, D.N.; THIAGARAJAN, R.; BRANNAGAN, T.H.; CHIN, R.L.; KINSELLA, L.J.; ROPPER, A. H. Non-length dependent small fibre neuropathy/gangliopathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v.79, p.163-169, 2008.

HOFFMANN, R. M.; KRUI, W. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflam. Bow. Dis.**, v. 10, p. 140-147, 2004.

JACKSON, L.M.; O'GORMAN, P.J.; O'CONNELL, J. Trombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. **QJM**, v. 90, p. 183, 1997.

JEWELL, D.P. Ulcerative colitis. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHIMDT, B.F.; SLEISINGER, M. H. (Ed.). **Sleisenger & Fordtran's: gastrointestinal and liver disease Pathophysiology, diagnosis and management**. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders, 2002. p. 1735-1761.

JUNG, S.A. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: what is the role of colonoscopy? **Clin. Endosc.**, v.45, n. 3, p. 254-262, 2012.

LEBWELL, M.; LEBWELL, O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflam. Bow. Dis.**, v.4, p. 142, 1998.

LOSSOS, A.; ARGOV, Z.; ACKERMAN, Z.; ABRAMSKY, O. Peripheral neuropathy and folate deficiency as the first sign of Crohn's disease. **J Clin Gastroenrol**, v. 13, p. 442-4, 1991

LOSSOS, A.; ELIAKIM, A.; STEINER, I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. **Neurology**, v. 45, p. 416-421, 1995.

MAROCO, J. **Análise estatística**: com utilização do SPSS. 3. ed. Lisboa: Sílabo, 2010.

MIEHSLER, W.; REINISCH, W. VALIC, E.; OSTERODE, W.; TILLINGER, W.; FEICHTENSCHLAGER, T.; GRISAR, J.; MACHOLD, K.; SCHOLZ. S.; VOGELSANG, H.; NOVACEK, G.; Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboebolism? **Gut**, v. 53, p. 542-548, 2004

OLIVEIRA , G. R.; TELES, B. C.; BRASIL, E. F.; SOUZA, M. H.; FURTADO, L. E.; CCOSTA, C. M. C.; ROLA, F. H.; BRAGA, L. L.; GONDIM, F. A. A. Perpheral neuropathy and neurological disorders in na unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. **Inflamm. Bow. Dis.**, v. 14, p. 385-395, 2008

OLIVEIRA, G.R.; COSTA, A.C.; AQUINO, P.; PINHO, L.; SILVA Jr, S.; BRAGA, L.; LIMA, J. W.; COSTA, C. M. C.; ROLA, F. H.; GONDIM, F. A. A. Migraine prevalence is increased in patients with ulcerative colitis but not in Crohn's disease. **J. Neurol.**, v. 255, p. 215, 2008.

ORHOLM, M.; MUNKHOLM, P.; LANGHOLZ, E.; NIELSEN, O.H.; SØRENSEN, T.I.; BINDER, V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 84-88,1991.

PAPP, M.; ALTORJAY, I.; DOTAN, N.; PALATKA, K.; FOLDI, I.; TUMPEK, J.; SIPKA, S.; UDVARDY, M.; DINYA, T.; LAKATOS, L.; KOVACS, A.; MOLNAR, T.; TULASSAY, Z.; MIHELLER, P.; NORMAN, G.L.; SZAMOSI, T.; PAPP, J.; LAKATOS, P.L. New serological markers for inflammatory bowel disease are associates with earlier age of onset, complicated disease behavior , risk and surgery, and NOD2/CARD15 genotype in Hungarian IBD cohort. **Am. J. Gastroenterol.**, v.103, p. 665-681, 2008.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease. **N. Eng. J. Med.**, v. 325, p. 928-937, 1991.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 417-429, 2002.

SANDS, B.E.; WINSTON, B.D.; SALZBERG, B.; SAFDI, M.; BARISH, C.; WRUBLE, L.; WILKINS, R.; SHAPIRO, M.; SCHWERTSCHLAG, U.S.; RHIL-11 CROHN'S STUDY GROUP. Randomizad, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with ative Crohn's disease. **Aliment Pharmacol. Ther.**, v. 16, p. 399-406, 2002.

SATSANG, J.; JEWELL, D.P.; ROSENBERG, W.M.; BELL, J.I. Genetics of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 35, p. 696-700, 1994.

SCHEID, R.; TEICH, N. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. **Eur. J. Neurol.**, v. 14, p. 483-492, 2007.

SELINGER, C.P.; LEONG, R.W. Mortality from inflammatory bowel diseases, **Inflamm. Bowel Dis.**, v.18, p.1566-1572, 2012.

SOUZA, H. T.; PORTELA, F.; ANDRADE, P.; PINA, A. P.; LEITÃO, M. C.; FREITAS, D. Adalimumab- Uma nova opção na doença de Crohn? **J. Port. Gastroenterol.**, v. 13, p. 229-232, 2006.

SOUZA, M. H. L. P.; TRONCON, L. E. A.; RODRIGUES, C. M.; VIANA, C. F. G.; ONOFRE, P. H. C.; MONTEIRO, R. A.; PASSOS, A. D. C.; MARTINELLI, A.L.C.; MENEGHELLI, U. G. **Arc. Gastroenterol.**, v. 39, p. 95-105, 2002.

TEOH, H.L.; CHOWN, A.; WILDER-SMITH, E.P. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin Response. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 835-837, 2008.

TORRES, U. S.; SATOMI, G.; RONCHI, L. S.; NETINHO, J. G. Infliximab in Crohn's Disease Clinical Experience from a Single Tertiary Center of São Paulo State. **Rev. Bras. Coloproc.**, v. 29, n. 1, p. 38-45, 2009.

TYSK, C.; LINDBERG, E.; JÄRNEROT, G.; FLODÉRUS-MYRHED, B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. **Gut**, v. 29, p. 990-6, 1988

VELOSO, F.T.; CARVALHO, J.; MAGRO, F.; Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 102, Suppl. 9, p. 2058-2069, Sept. 2007.

YANG, P.; JÄRNEROT, G.; DANIELSON, D.; TYSK, C.; LINDBERG, E. P-ANCA in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 36, p. 887-890, 1995.

APÊNDICE

APÊNDICE B - Fotos do teste de enrugamento cutâneo a água com diferentes graus em dedos em uma mesma paciente com DII (Protocolo III)



Paciente RCU IBC - dedo 2 grau 0



Paciente RCU IBC - dedo 3 grau 1

APÊNDICE C - Fotos do teste de enrugamento cutâneo a água em pacientes portadores de DII (Protocolo III)



Paciente DC VSN - dedo 4 grau 2



Paciente DC FMDS - dedo 3 grau 3



Paciente DC JAM - dedo 2 grau 4

APÊNDICE D- Comparação do TEC com diferentes osmolaridades (ProtocoloIII)

Table Analyzed	Data 1
Column Q	
vs	vs
Column R	
Mann Whitney test	
P value	0,0753
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column Q,R	129 , 81
Mann-Whitney U	26,00
Osmolaridades:	
0.05 (3,7±0.2)	0.5 (3,3±0.2)
4,00	4,00
3,75	3,25
4,00	2,75
2,25	2,50
4,00	3,00
4,00	4,00
3,50	3,00
3,75	3,25
4,00	3,75
4,00	3,75

APÊNDICE E – Certificado do Poster “Prevalence of Somatic and Autonomic Small Fiber Neuropathy in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)” apresentado no 62 ° Encontro anual da ANN em abril de 2010 em Toronto – Canadá

Notes: abstract

=====

FN Thomson Reuters Web of Knowledge
VR 1.0

PT J

AU Coelho, LSM

Oliveira, GR

Costa, AMC

Aquino, PS

Braga, LLBC

de Souza, MHLP

Rola, FH

Correia, JW

Gondim, FDA

AF Melo Coelho, Liana S.

Oliveira, Gisele R.

Carvalho Costa, Allyne Mayane

Aquino, Patricia S.

Bessa Campelo Braga, Lucia Libanez

Loiola Ponte de Souza, Marcellus Henrique

Rola, Francisco H.

Correia, Jose Walter

Aquino Gondim, Francisco de Assis

TI Prevalence of Somatic and Autonomic Small Fiber Neuropathy in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)

SO NEUROLOGY

LA English

DT Meeting Abstract

CT 62nd Annual Meeting of the American-Academy-of-Neurology

CY APR 10-17, 2010

CL Toronto, CANADA

SP Amer Acad Neurol

NR 0

TC 0

Z9 0

PU LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

PI PHILADELPHIA

PA 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA

SN 0028-3878

J9 NEUROLOGY

JI Neurology

PD MAR 2

PY 2010

VL 74

IS 9

SU 2

BP A382

EP A382

PG 1

WC Clinical Neurology

SC Neurosciences & Neurology

GA 565FG

UT WOS:000275274001732

ER

EF

